

3.65 (dd, J=9.1, 5.1 Hz, 1 H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 4.69 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 5.04 - 5.95 (m, 2 H), 6.81 - 9.25 (m, 8 H), 10.95 (brs, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -13.7^\circ$ (c=0.561, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 426 ([M+H]⁺)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.64 - 1.75 (m, 1 H), 1.77 - 1.93 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.71 - 2.87 (m, 1 H), 3.08 - 3.21 (m, 1 H), 4.38 - 4.50 (m, 1 H), 4.53 - 4.64 (m, 1 H), 4.85 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 5.15 (dd, J=11.0, 1.6 Hz, 1 H), 5.46 (d, J=0.6 Hz, 1 H), 6.81 - 6.86 (m, 1 H), 7.13 - 7.64 (m, 7 H), 10.81 (brs, 1 H)

10

工程 104-3 : (4R) - 1 - [5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-3 - (2 - ビニルフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4 - ヒドロキシー-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合

15 成

実施例 2 と同様の操作により、工程 104-2 にて得られた化合物 (異性体 B) 200 mg を出発原料とし、表題化合物 47 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -20.5^\circ$ (c=0.101, CHCl₃)

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 680 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.73 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 1.87 - 1.98 (m, 1 H), 2.28 - 2.44 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.58 - 4.72 (m, 2 H), 4.96 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 5.20 (dd, J=17.3, 1.6 Hz, 1 H), 6.69 - 6.81 (m, 1 H), 6.88 - 6.91 (m, 1 H), 6.95 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.16 - 7.30 (m, 5 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

25

実施例 105

(4R) - 1 - [5-プロモ-1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロ

メトキシ) フェニル] スルホニル} - 3 - (2-メチルフエニル) - 2-オキ
 ソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N,
 N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 105-1 : 5-プロモ-3-ヒドロキシ-3 - (2-メチルフエニル)

- 5 - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、1-プロモ-2-メチルベンゼン 9.58
 g、5-プロモイサチン 4.52 g を出発原料として、表題化合物 3.1
 9 g (茶色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 340 ([M+Na]⁺)

- 10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.81 (s, 3 H), 6.80 (s, 1 H), 6.82
 - 6.92 (m, 2 H), 7.09 (d, J=0.6 Hz, 1 H), 7.18 - 7.33 (m, 2 H), 7.44
 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1 H), 10.72 (brs, 1
 H)

- 15 工程 105-2 : (4R) - 1 - [5-プロモ-3 - (2-メチルフエニ
 ル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-
 ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右
 旋性異性体) の合成

- 工程 21-2 と同手法により、工程 105-1 で得られた化合物 3.00
 20 g と (4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩
 酸塩 2.02 g から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ
 1.62 g (異性体 A : 黄色アモルファス)、7.77 mg (異性体 B : 茶色ア
 モルファス) を得た。

異性体 A ; $[\alpha]_D^{25} = +22.4^\circ$ (c=0.233, CHCl₃)

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 480 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.60 (s, 3 H), 1.77 - 2.19 (m, 2 H),
 2.72 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 3.15 - 3.37 (m, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 1
 H), 3.62 - 3.72 (m, 1 H), 3.96 - 4.08 (m, 1 H), 4.32 - 4.41 (m, 1 H),
 6.76 - 7.44 (m, 6 H), 8.17 - 8.28 (m, 1 H), 9.26 (brs, 1 H)

異性体B; $[\alpha]_D^{25} = -214^\circ$ ($c = 0.354$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 480 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.46 - 4.96 (m, 16 H), 6.49 - 8.69 (m, 8 H)

5

工程105-3: (4R)-1-[5-ブromo-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-(2-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合

10 成

実施例2と同様の操作により、工程105-2にて得られた化合物 (異性体B) 621 mgを出発原料とし、表題化合物 478 mg (淡茶色アモルファス)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -407^\circ$ ($c = 0.029$, CHCl_3)

15 MS (ESI neg.) m/z : 710 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.34 - 2.09 (m, 6 H), 2.35 (brs, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 3.05 - 3.64 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.45 - 4.82 (m, 2 H), 6.81 - 6.99 (m, 3 H), 7.07 - 7.35 (m, 3 H), 7.44 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1 H), 7.83 - 8.13 (m, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H)

20

実施例106

(4R)-4-ヒドロキシ-1-[5-ヨード-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-(2-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

25

工程106-1: 3-ヒドロキシ-5-ヨード-3-(2-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、5-ヨードイサチン 5.46 g、1-プロモ-2-メチルベンゼンを出発原料として、表題化合物 5.87 g (茶色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 388 ($[M+H]^+$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.80 (s, 3 H), 6.74 - 6.80 (m, 2 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 7.18 - 7.33 (m, 2 H), 7.60 (dd, $J=8.2$, 1.8 Hz, 1 H), 7.85 (dd, $J=7.7$, 1.3 Hz, 1 H), 10.70 (brs, 1 H)

- 工程 106-2 : (4R) -4-ヒドロキシ-1-[5-ヨード-3-(2-メチルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 工程 21-2 と同手法により、工程 106-1 で得られた化合物 3.00 g と (4R) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩 酸塩 1.92 g から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 2.26 g (異性体 A : 黄色アモルファス)、730 mg (異性体 B : 茶褐色アモルファス) を得た。

異性体 A ; MS (ESI pos.) m/z : 528 ($[M+Na]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.78 - 2.23 (m, 2 H) 2.00 (s, 3 H) 2.74 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 3.36 - 3.79 (m, 3 H) 3.94 - 4.17 (m, 1 H) 20 4.37 (brs, 1 H) 6.71 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 6.95 - 7.43 (m, 4 H) 7.44 - 7.59 (m, 1 H) 8.05 - 8.24 (m, 1 H) 9.83 (brs, 3 H)

異性体 B ; MS (ESI pos.) m/z : 528 ($[M+Na]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.56 - 4.28 (m, 13 H) 4.56 - 5.05 (m, 2 H) 6.00 - 6.78 (m, 1 H) 6.95 - 8.02 (m, 6 H) 10.00 - 10.89 (m, 1 H)

25

工程 106-3 : (4R) -4-ヒドロキシ-1-[5-ヨード-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-(2-メチルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)

の合成

実施例2と同様の操作により、工程106-2にて得られた化合物（異性体B）621mgを出発原料とし、表題化合物 478mg（淡茶色アモルファス）を得た。

- 5 $[\alpha]_D^{29} = -21.6^\circ$ ($c = 0.127$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 760 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.51 (s, 3 H), 1.59 - 1.67 (m, 1 H), 1.70 - 1.82 (m, 1 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.80 - 2.83 (m, 3 H), 3.26 - 3.35 (m, 1 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 10 3.95 - 4.04 (m, 1 H), 4.30 (brs, 1 H), 6.84 - 6.89 (m, 1 H), 6.94 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 2 H), 7.12 - 7.22 (m, 2 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 1 H), 7.75 - 7.83 (m, 1 H), 8.30 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 8.39 - 8.49 (m, 1 H)

- 15 実施例107

(4R)-1-(3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、

- 20 及び右旋性異性体)の合成

工程107-1: 3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程21-1と同手法により、4-ブロモ-1,3-ベンゾジオキソール 7.

- 25 80g、5-メチルイサチン 1.61gを出発原料として、表題化合物 1.95g（茶色固体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 306 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ; 2.17 (s, 3 H), 5.78 (d, $J=2.2$ Hz, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.78 - 6.94 (m, 3 H),

6.99 (dd, $J=7.8$, 0.8 Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J=7.8$, 1.6 Hz, 1 H), 10.30 (br. s., 1 H)

工程 107-2: (4R)-1-[3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-
5 イル)-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 21-2 と同手法により、工程 107-1 で得られた化合物 800 mg と (4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩
酸塩 659 mg から、表題化合物のジアステレオ異性体混合物 2.26 g
10 (褐色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 424($[M+H]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.58 - 5.03 (m, 15 H), 5.74 - 6.05 (m, 2 H), 6.67 - 7.56 (m, 6 H), 8.22 - 8.88 (m, 1 H)

15 工程 107-3: (4R)-1-(3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド
(左旋性異性体、及び右旋性異性体)の合成

20 実施例 2 と同手法により、工程 107-2 にて得られた化合物 (ジアステレオ異性体混合物) 384 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 3.17 mg を出発原料として、表題化合物のジアステレオ異性体をそれぞれ 59 mg (異性体 A: 無色固体)、77 mg (異性体 B: 無色固体) 得た。

25 異性体 A: $[\alpha]_D^{25} = -19.1^\circ$ ($c=0.092$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 678($[M+H]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.85 - 2.79 (m, 10 H), 3.55 (dd, $J=10.2$, 4.4 Hz, 1 H), 3.87 - 3.95 (m, 3 H), 4.42 - 4.72 (m, 2 H), 5.54

- 5.96 (m, 2 H), 6.64 - 7.33 (m, 7 H), 7.78 - 8.01 (m, 1 H), 8.25 - 8.44 (m, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = +6.7^\circ$ (c = 0.112, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 678 ([M+H]⁺)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.76 - 1.88 (m, 1 H), 1.95 - 2.07 (m, 1 H), 2.16 - 2.29 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 3.41 - 3.60 (m, 2 H), 3.85 - 4.02 (m, 1 H), 3.91 - 3.94 (m, 3 H), 4.33 (br. s., 1 H), 5.43 (dd, J=34.2, 1.6 Hz, 2 H), 6.64 - 7.29 (m, 6 H), 7.61 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=9.0 Hz, 1 H)
- 10

実施例 108

- (4R) - 1 - (3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - 5 - シアノ - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成
- 15

工程 108 - 1 : 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソインドリン - 5 - カルボニトリルの合成

- 20 工程 21 - 1 と同手法により、2, 3 - ジオキソインドリン - 5 - カルボニトリル 1.70 g、及び 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イルプロミド (13 ml) を出発原料として、表題化合物 1.37 g (茶色固体) を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 293 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.78 (dd, J=14.6, 0.9 Hz, 2 H), 6.55 - 8.16 (m, 6 H), 10.96 (brs, 1 H)
- 25

工程 108 - 2 : (4R) - 1 - [3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - 5 - シアノ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミドの合成

工程 21-2 と同手法により、工程 108-1 で得られた化合物 800 mg と (4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド塩酸塩 635 mg から、表題化合物のジアステレオ異性体混合物 285 mg (無色アモルファス) を得た。

5 MS (ESI pos.) m/z : 435([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.81 - 2.09 (m, 1 H), 2.14 - 2.41 (m, 1 H), 2.53 - 3.25 (m, 7 H), 3.45 - 3.77 (m, 2 H), 3.78 - 4.89 (m, 2 H), 5.81 - 6.13 (m, 2 H), 6.73 - 7.20 (m, 4 H), 7.41 - 7.95 (m, 2 H), 8.93 - 10.60 (m, 1 H)

10

工程 108-3 : (4R)-1-(3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-シアノ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド

15 (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 108-2 にて得られた化合物 (ジアステレオ異性体混合物) 254 mg、及び 4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 204 mg を出発原料として、表題化合物のジアステレオ異性体をそれぞれ 99 mg (異性体 A : 無色固体)、120 mg (異性体 B : 無色固体) 得た。

異性体 A ; [α]_D²⁵ = -18.8° (c = 0.134, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 689([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.83 - 1.95 (m, 1 H), 2.07 - 2.19 (m, 1 H), 2.32 - 2.43 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.61 - 2.67 (m, 3 H), 2.67 - 2.72 (m, 1 H), 3.55 (dd, J=10.3, 3.9 Hz, 1 H), 3.87 - 3.97 (m, 3 H), 4.39 (br. s, 1 H), 4.55 (dd, J=8.6, 5.7 Hz, 1 H), 5.72 (dd, J=23.2, 1.5 Hz, 2 H), 6.68 - 6.92 (m, 4 H), 6.98 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

25

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = +11.3^\circ$ ($c = 0.107$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 689 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.70 – 1.89 (m, 2 H), 1.99 – 2.10 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.41 – 3.58 (m, 2 H), 3.85 – 3.96 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.34 (brs, 1 H), 5.46 (dd, $J=34.0$, 1.6 Hz, 2 H), 6.74 (dd, $J=7.8$, 1.1 Hz, 1 H), 6.86 – 7.02 (m, 3 H), 7.42 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.54 – 7.66 (m, 2 H), 8.11 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)

10 実施例109

4- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -3- [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

15 工程109-1: 1- [(ベンジルオキシ) カルボニル] -4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-2-カルボン酸の合成

2-ピペラジンカルボン酸・2塩酸 2.03 gの1, 4-ジオキサン (10 ml) 及び水 (10 ml) 混合液に、4 mol/L NaOH水溶液 (5 ml) を加え氷浴し、 Boc_2O 2.40 gを10分間かけて滴下した。

20 室温にて1時間攪拌した後、再度氷浴し、4 mol/L NaOH水溶液 (3 ml) を加え氷浴し、クロロギ酸ベンジル 1.87 gを10分間かけて滴下した。室温にて1時間攪拌した後、再度氷浴し、4 mol/L 塩酸を加え $\text{PH}=6$ とした。EtOAcにて抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し、

25 表題化合物 4.01 g (粗体) を得た。本化合物は精製することなく次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 365 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 387 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

363 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.40 - 1.43 (m, 9 H), 2.70 - 3.40 (m, 3 H), 3.70 (s, 1 H), 3.85 - 4.07 (m, 2 H), 4.51 - 4.88 (m, 2 H), 5.07 - 5.24 (m, 2 H), 7.26 - 7.39 (m, 5 H)

- 5 工程109-2: 2- [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピペラジーン-1, 4-ジカルボン酸 4-tert-ブチル 1-ベンジルの合成

工程6-1aと同手法により、工程109-1にて得られた化合物 4.01 gを出発原料として、表題化合物 3.16 gを得た。

MS (ESI pos.) m/z : 392 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 414 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.37 - 1.50 (m, 9 H), 2.76 - 3.34 (m, 7 H), 3.68 - 4.29 (m, 6 H), 4.69 - 5.22 (m, 2 H), 7.27 - 7.41 (m, 5 H)

- 15 工程109-3: 3- [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

工程11-4と同手法により、工程109-2で得られた化合物 3.10 gを出発原料として、表題化合物 2.44 gを得た。本化合物は精製することなく次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 258 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 280 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.47 (s, 9 H), 2.51 - 3.17 (m, 11 H), 3.53 - 4.22 (m, 3 H)

- 25 工程109-4: 3, 5-ジクロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフエニル) -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

窒素気流下、工程103-1にて得られた化合物 200 gとPy 78.1 gの CHCl_3 (2 L) 懸濁液に、氷冷下、塩化チオニル 117.5 gを1時間かけて滴下した。同温にて1時間攪拌した後、水 (1.5 L) を注ぎ1時間攪拌し、分液した。水層を CHCl_3 にて抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、 MgSO_4 にて乾燥し、乾燥剤を濾別した後、溶媒を

減圧下留去した。残渣をEt₂O (1.2 L) にて、固体を攪拌洗浄後、固体を濾取することにより、表題化合物 198.3 g 得た。

MS (ESI neg.) m/z : 320 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 2.33 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H),

- 5 6.86 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=8.25, 2.29 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J=8.25, 2.29 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 10.92 (s, 1 H)

- 工程109-5 : 4-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-3-
10 [(ジメチルアミノ)カルボニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

- 工程4-2と同手法により、工程109-3で得られた化合物 2.43 g
と工程109-4で得られた化合物 2.43 gを出発原料として、表題化合物
15 物 1.78 gを得た。

MS (ESI pos.) m/z : 543 ([M+H]⁺), 565 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 541 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.43 (s, 9 H), 2.29 - 2.35 (m, 2 H),
2.37 - 2.46 (m, 5 H), 2.73 - 2.87 (m, 5 H), 3.38 - 3.96 (m, 7 H), 6.70
20 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.73 - 6.85 (m, 2 H), 6.97 - 7.16 (m, 2 H), 7.86 - 7.95 (m, 1 H), 8.10 - 8.22 (m, 1 H)

工程109-6

- 4-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-
25 -メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

実施例2と同様の操作により、工程109-5にて得られた化合物 1.70 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロ

リド 1. 0.0 g を出発原料とし、表題化合物 2. 0.1 g (アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 797 ($[M+H]^+$), 819 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.39 (s, 9 H), 2.20 - 2.49 (m, 2 H),
 5 2.65 - 2.96 (m, 5 H), 2.99 - 3.10 (m, 3 H), 3.50 - 3.77 (m, 3 H), 3.78
 - 4.19 (m, 3 H), 6.54 - 6.60 (m, 1 H), 6.67 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H), 6.75
 (s, 1 H), 6.85 (d, $J=17.42$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J=8.71, 2.29$ Hz, 1 H),
 7.02 (d, $J=7.79$ Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 1 H), 7.56 (s,
 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.84 - 7.95 (m, 1 H), 8.31 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H)

10

実施例 110

1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-
 -メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オ
 キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル
 15 ピペラジン-2-カルボキサミドの合成

工程 109-6 で得られた化合物 800 mg の THF (10 ml) 溶液に、
 4 mol/L 塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (20 ml) を加え 2 時間攪拌
 した。飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に注ぎ、 $pH=8$ とし、EtOAc にて抽出し、
 有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別
 20 し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリ
 カゲル 60 N、移動相: $CHCl_3/MeOH=10/1 \sim 5/1$; v/v)
 により精製し、表題化合物 533 mg を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 697 ($[M+H]^+$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.59 - 1.79 (m, 1 H), 2.11 - 2.24
 25 (m, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.59 - 2.65 (m, 1 H), 2.77 - 2.93 (m, 7 H),
 3.01 (d, $J=13.30$ Hz, 1 H), 3.18 (dd, $J=13.53, 4.81$ Hz, 1 H), 3.41 -
 3.55 (m, 1 H), 3.62 (d, $J=4.59$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.97 - 4.05 (m,
 1 H), 6.50 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J=2.29$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1
 H), 6.89 (dd, $J=9.17, 2.29$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H), 7.20 -

7.24 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.90 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=9.17 Hz, 1 H)

実施例 111

- 5 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N, 4-トリメチルピペラジン-2-カルボキサミドの合成

- 実施例 110 で得られた化合物 100 mg、37%ホルムアルデヒド水溶液 14 mg 及び酢酸 18 mg の CHCl_3 (2 ml) 溶液に、水素化トリ
アセトキシホウ素ナトリウム 37 mg を加え 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、 EtOAc にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 N、移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 20/1 \sim 5/1$; v/v) により精製し、表題化合物 91
15 mg を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 711 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 733 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.83 - 1.90 (m, 2 H), 2.05 - 2.11 (m, 2 H), 2.16 - 2.21 (m, 3 H), 2.22 - 2.27 (m, 1 H), 2.29 - 2.43 (m, 3 H), 2.53 - 2.72 (m, 3 H), 2.72 - 2.81 (m, 2 H), 2.98 (s, 1 H), 3.30 - 3.34 (m, 3 H), 3.51 (s, 1 H), 3.73 - 3.79 (m, 1 H), 3.85 - 3.96 (m, 3 H), 6.63 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.93 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.89 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=8.71 Hz, 1 H)

25

実施例 112

1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オ

キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-4-ピリジン-4-イルピペラジン-2-カルボキサミドの合成

実施例110で得られた化合物 100mgと4-ブロモピリジン 91mgの1-メチル-2-ピロリドン(1ml)溶液を100℃で1時間撹拌した。

- 5 水を加え、EtOAcにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60N、移動相:CHCl₃/MeOH=10/1~4/1; v/v)により精製し、表題化合物 15mgを得た。

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 774 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 2.26 (s, 4 H), 2.30 - 2.50 (m, 3 H), 2.59 - 2.89 (m, 1 H), 2.97 - 3.04 (m, 1 H), 3.04 - 3.18 (m, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 3.87 (s, 1 H), 3.96 - 4.05 (m, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 6.22 (d, J=6.42 Hz, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 6.70 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=9.17, 2.29 Hz, 1 H), 7.04 - 7.08 (m, 1 H), 7.14 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 1 H), 7.90 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=6.42 Hz, 2 H), 8.28 (d, J=9.17 Hz, 2 H)

実施例113

- 20 (2S)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-2-カルボン酸ベンジル(左旋性異性体)の合成

- 25 工程113-1: (2S)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]ピペリジン-2-カルボン酸ベンジル(左旋性異性体)の合成

工程4-2と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 2.19g、

WO98/42342号パンフレットの実施例Xに記載の化合物: (2S)-ピペリジ

ン-2-カルボン酸ベンジル 塩酸塩 2.00 g を出発原料として、表題化合物 3.54 g (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -139^\circ$ ($c = 0.415$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 491 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 513 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

5 489 ($[\text{M}-\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.33 - 1.43 (m, 1 H), 1.61 - 1.72 (m, 3 H), 1.84 - 1.99 (m, 2 H), 3.02 (d, $J=11.92$ Hz, 1 H), 3.46 - 3.66 (m, 5 H), 4.90 - 5.02 (m, 1 H), 5.07 - 5.15 (m, 1 H), 6.34 (d, $J=7.79$ Hz, 1 H), 6.60 - 6.80 (m, 3 H), 6.97 - 7.13 (m, 2 H), 7.20 - 7.38 (m, 10 6 H), 7.91 (d, $J=7.79$ Hz, 1 H)

工程 113-2 : (2S)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-([4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)ピ
15 ペリジンを2-カルボン酸ベンジル (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 113-1 にて得られた化合物 2.00 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロ
リド 1.42 g を出発原料とし、表題化合物 1.74 g (アモルファス) を得た。

20 $[\alpha]_D^{25} = -139^\circ$ ($c = 0.470$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 745 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 767 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.09 - 1.29 (m, 2 H), 1.54 (s, 4 H), 1.70 - 2.02 (m, 1 H), 2.88 - 3.20 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.53 - 3.66 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.72 - 4.86 (m, 1 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 25 6.65 - 6.81 (m, 2 H), 6.84 - 7.12 (m, 3 H), 7.12 - 7.37 (m, 7 H), 7.86 - 7.97 (m, 2 H), 8.44 (d, $J=9.23$ Hz, 1 H)

実施例 114

(2S) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) ピペリジン-2-カルボン酸 (左旋性異性体) の合成

- 5 水素雰囲気下、工程113-2で得られた化合物 1.58g及び10%パラジウム-炭素 400mgのEtOAc (30ml) 懸濁液を室温にて15時間攪拌した。不溶物をセライトにて濾別し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60N、移動相: n-ヘキサン/EtOAc = 3/2; v/v) にて精製し、表題化合物 1.14g (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -141^\circ$ (c=0.141, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 655([M+H]⁺), 677([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

653([M-H]⁺),

- 15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.19 - 2.13 (m, 6 H), 2.81 - 3.22 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 3.55 - 3.77 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 6.68 - 6.82 (m, 1 H), 6.82 - 7.16 (m, 4 H), 7.19 - 7.35 (m, 3 H), 7.72 - 7.86 (m, 1 H), 7.93 (d, J=9.23 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=9.23 Hz, 1 H)

- 実施例115 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3 - { (2S) - 2 - [(4-ピリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピペリジン-1-イル} - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 工程109-2と同様の操作により、実施例114にて得られた化合物 75mg及び1-(4-ピリジル) ピペラジン 39mgを出発原料とし、表題化合物 55mg (アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 800([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.47 - 1.82 (m, 6 H), 1.87 - 1.96 (m, 1 H), 2.71 - 2.95 (m, 5 H), 2.98 - 3.55 (m, 5 H), 3.78 - 3.98 (m,

6 H), 6.53 - 6.66 (m, 3 H), 6.70 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H),
 6.94 (dd, J=9.17, 2.29 Hz, 1 H), 7.03 (t, J=7.57 Hz, 1 H), 7.14 (dd,
 J=8.71, 2.29 Hz, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.84 (d, J=9.17 Hz, 1 H),
 7.86 - 7.89 (m, 1 H), 8.22 - 8.33 (m, 2 H), 8.49 (d, J=9.17 Hz, 1 H)

5

実施例 116

(2S) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-
 1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニ
 ル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,
 N-ジメチルピペリジンを2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

10

工程 116-1: (2S) - 1 - [5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メ
 チルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イ
 ル]-N, N-ジメチルピペリジンを2-カルボキサミド (左旋性異性体、及
 び右旋性異性体) の合成

15

工程 21-2 と同手法により、工程 103-1 で得られた化合物 4.00
 g と (4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド ト
 リフルオロ酢酸塩 (14.5 mmol) から、表題化合物の2種のジアステレ
 オ異性体をそれぞれ 1.24 g (異性体A: 茶色アモルファス)、3.43
 g (異性体B: 茶色アモルファス) 得た。

20

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +17.6^\circ$ ($c = 0.335$, CHCl₃)
 MS (ESI pos.) m/z : 442 ([M+H]⁺), 464 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :
 440 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.32 - 4.18 (m, 21 H), 6.61 (s, 1
 H), 6.76 (dd, J=9.8, 8.2 Hz, 2 H), 7.06 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.14
 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H)

25

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -24.7^\circ$ ($c = 0.265$, CHCl₃)
 MS (ESI pos.) m/z : 442 ([M+H]⁺), 464 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :
 440 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.32 - 2.00 (m, 6 H), 2.16 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.54 - 2.71 (m, 4 H), 3.36 (s, 3 H), 3.79 - 3.97 (m, 2 H), 6.63 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J=12.0, 8.2 Hz, 2 H), 7.05 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H),
5 10.07 (s, 1 H)

工程 116-2 : (2S) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 116-1 で得られた化合物 (異性体 B) 500 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド 365 mg を出発原料として、表題化合物 396 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -21.0^\circ$ (c=0.332, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 696 ([M+H]⁺), 718 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.39 - 1.99 (m, 4 H), 2.20 - 2.56 (m, 7 H), 2.75 - 3.02 (m, 7 H), 3.35 - 3.65 (m, 1 H), 3.81 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.99 (t, J=12.2 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.93 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=8.7 Hz, 1 H)
20
25

実施例 117

(2S) - 1 - (5-クロロ-3- (2, 5-ジメトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジ

メチルピペリジーン-2-カルボキサミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 117-1: (2S)-1-[5-クロロ-3-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-

5 N, N-ジメチルピペリジーン-2-カルボキサミドの合成

工程 21-2 と同手法により、工程 102-1 で得られた化合物 1.30 g と (4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩 酸塩 940 mg から、表題化合物 1.64 g (ジアステレオ異性体混合物: 無色アモルファス) を得た。

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 458 ($[M+H]^+$), 480 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 456 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.22 - 4.11 (m, 19 H), 6.60 - 6.94 (m, 4 H), 7.07 - 7.29 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 9.95 - 10.64 (m, 1 H)

15

工程 117-2: (2S)-1-(5-クロロ-3-(2,5-ジメトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルピペリジーン-2-カルボキサミド (左旋性異性体、及び

20 右旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 117-1 にて得られた化合物 900 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 682 mg を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 104 mg (異性体 A: 無色アモルファス)、430 mg (異性体 B:

25 無色アモルファス) 得た。

異性体 A: $[\alpha]_D^{25} = +98.1^\circ$ ($c = 0.415$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 712 ($[M+H]^+$), 734 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.36 - 4.25 (m, 24 H), 6.52 - 8.53 (m, 9 H)

異性体B : $[\alpha]_D^{25} = -22.2^\circ$ ($c=0.259$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 712($[\text{M}+\text{H}]^+$), 734($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.48 - 1.93 (m, 7 H), 2.25 (s, 3 H),
2.76 - 3.02 (m, 6 H), 3.66 - 4.11 (m, 8 H), 6.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H),
6.69 - 6.79 (m, 2 H), 6.83 - 7.04 (m, 2 H), 7.19 - 7.36 (m, 1 H), 7.52
(d, $J=3.0$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H)

実施例 118

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)
10 - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン
- 3-イル) - 4-ヒドロキシー-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左
旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 118-1 : エチル (2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)
15 (メチルチオ) アセタートの合成

窒素気流下、5-クロロピリジン-2-アミン 20.3 g の MeCN (4
00 ml) - THF (30 ml) 懸濁液に、塩一氷冷却下、過塩素酸 t -ブチ
ルエステル 17.2 g を5分間かけて滴下した。同温にて1時間攪拌した後、
メチルチオ酢酸エチル 21.2 g の MeCN 溶液 (50 ml) を30分間か
20 けて滴下した後、 Et_3N 16.0 g を10分間かけて滴下した。滴下終了
後、室温まで1時間かけて昇温した。反応液に水及び CHCl_3 を加えて分液
し、水層を CHCl_3 抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた
残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : EtOAc/n
25 - ヘキサン = 1/4 ~ 1/1 ; v/v) で精製し、表題化合物 8.18 g
(茶色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 261($[\text{M}+\text{H}]^+$)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.23 - 1.29 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 4.18 - 4.27 (m, 2 H), 4.40 - 4.45 (m, 1 H), 5.00 (brs, 2 H), 7.57 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=2.3 Hz, 1 H)

- 5 工程 118-2 : 5-クロロ-3-(メチルチオ)-1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オンの合成

工程 118-1 で得られる化合物 7.50 g を 6.0 mol/L 塩酸 (100 ml) 中、70℃にて2時間撹拌した。放冷後、Et₂O (100 ml) を加えた後、氷冷下飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH=10 とした。分液し、10 水層を CHCl₃ 抽出した。MgSO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留置した。得られた残渣 (2.40 g、茶色固体) を精製することなく次工程に付した。

MS (ESI pos.) m/z : 236 ([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 2.12 (s, 3 H), 4.32 (s, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 7.83 - 7.95 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H)

工程 118-3 : 3, 5-ジクロロ-3-(メチルチオ)-1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オンの合成

- 工程 118-2 で得られる化合物 2.40 g、N-クロロスクシンイミド 1.64 g の四塩化炭素 (100 ml) 懸濁液を2時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣 (2.97 g、茶色固体) 精製することなく次工程に付した。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 2.52 (s, 3 H), 7.69 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.74 (brs, 1 H), 8.17 (d, J=2.3 Hz, 1 H)

25

工程 118-4 : 5-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2, 3-ジオンの合成

酸化水銀 2.23 g、ボロントリフルオリド-Et₂O 錯体 1.45 g の20%含水THF (104 ml) 懸濁液に、工程 118-3 で得られる化合

物 2.90 g の THF (200 ml) 溶液を 15 分間かけて滴下した後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に EtOAc 及び水を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフ

5 イー (シリカゲル 60、移動相: EtOAc / n-ヘキサン = 3 / 7 ; v / v) にて精製し、茶色固体 (1.20 g) を得た。得られた固体を IPE にて攪拌洗浄した後、固体を濾取することにより表題化合物 920 mg (茶色固体) を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 181 ([M-H]⁻)

- 10 ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 8.03 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 11.73 (s, 1 H)

工程 118-5 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オンの合成

15

工程 21-1 と同手法により、2-ブロモ-4-メチルアニソール 1.49 g、工程 118-4 で得られた化合物 900 mg を出発原料として、表題化合物 1.23 g (茶色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 327 ([M+Na]⁺)

- 20 ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 2.29 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 6.77 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.06 - 7.09 (m, 1 H), 7.20 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 11.10 (s, 1 H)

- 25 工程 118-6 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オンの合成

実施例 2 と同手法により、工程 118-5 で得られた化合物 1. 18 g、
4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンクロリド
1. 24 g を出発原料として、表題化合物 565 mg (茶色ガム状物質) を
得た。

5 MS (ESI pos.) m/z : 581([M+Na]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 2.34 (s, 3 H), 3.23 (s, 1 H), 3.67
(s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.72 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.85 - 6.87 (m, 1 H),
6.92 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.12 - 7.15 (m, 1 H), 7.37 (d, J=2.3 Hz,
1 H), 7.49 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=9.2
10 Hz, 1 H)

工程 118-7 : (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メ
チルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェ
ニル] スルホン} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3
15 -b] ピリジン-3-イル) - 4-ヒドロキシーN, N-ジメチル-L-プロリン
アミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

窒素気流下、氷冷下工程 118-6 で得られた化合物 280 mg の CHCl₃
(2. 8 ml) 溶液に、メタンスルホン酸無水物 107 mg、Et₃N
(104 mg) を順次加えた後、同条件下 30 分間攪拌した。

20 窒素気流下、ドライアイス-アセトン冷却下、(4R) - 4-ヒドロキシー
N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (2. 57 mmol)
の CHCl₃ (5 ml) 懸濁液に、Et₃N (520 mg) を加えた。

反応液に、上記で調製したメシル体の反応溶液を 30 秒間かけて滴下した後、
2 時間かけて室温まで昇温した。反応液に水及び CHCl₃ を加えて分液し、

25 水層を CHCl₃ 抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄
で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムク
ロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : CHCl₃/MeOH/NH₄
OH = 95/5/0. 5 ; v/v/v) にて分離、精製し、表題化合物の 2 種

のジアステレオ異性をそれぞれ 33 mg (異性体A:茶色アモルファス)、
24 mg (異性体B:淡茶色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +14.9^\circ$ ($c = 0.104$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 699 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 721 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.76 – 1.82 (m, 1 H), 1.99 – 2.04 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 3.44 – 3.48 (m, 1 H), 3.53 – 3.58 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.82 – 3.92 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.93 – 3.98 (m, 1 H), 4.27 – 4.30 (m, 1 H), 6.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.88 – 6.90 (m, 1 H), 6.94 (dd, $J=9.2, 2.3$ Hz, 1 H), 7.05 – 7.08
- 10 (m, 1 H), 7.29 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -15.7^\circ$ ($c = 0.132$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 699 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 721 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.22 – 3.94 (m, 5 H), 2.28 (s, 3 H),
- 15 2.46 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.71 – 4.79 (m, 1 H), 4.86 – 4.97 (m, 1 H), 6.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.94 (dd, $J=9.2, 2.3$ Hz, 1 H), 7.05 – 7.08 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 8.14 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H)

20 実施例119

(4R) – 1 – [5-クロロ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] – 3 – (2-メトキシ-5-メチルフェニル) – 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] – 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異

25 性体) の合成

工程119-1: 5-クロロ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] – 3-ヒドロキシ-3 – (2-メトキシ-5-メチルフェニル) – 1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オンの合成

実施例 2 と同手法により、工程 118-5 にて得られた化合物 2.00 g、
4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド
1.72 g を出発原料として、表題化合物 1.27 g (茶色アモルファス)
を得た。

- 5 MS (ESI pos.) m/z : 505 ($[M+H]^+$), 527 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :
503 ($[M-H]^-$)

- 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 2.35 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.74
(s, 3 H), 3.83 - 3.90 (m, 4 H), 6.41 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.60 (dd,
 $J=9.0$, 2.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.20 (m, 1 H),
10 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.44 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H),
8.20 - 8.25 (m, 1 H)

- 工程 119-2 : (4R)-1-[5-クロロ-1-(2,4-ジメトキシ
フェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-
15 オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イ
ル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性
体、及び右旋性異性体) の合成

- 工程 119-1 で得られた化合物 500 mg と Et_3N 200 mg の $CHCl_3$ (5 ml) 溶液に、氷浴下、メタンスルホン酸無水物 207 mg を
20 加えた。同温にて 20 分間攪拌した後、 Et_3N 1.90 g を加えた。その
後、同温にて (4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンア
ミド トリフルオロ酢酸塩 (4.95 mmol) の $CHCl_3$ (5 ml) 溶液
を滴下した。同温にて 1 時間攪拌した後、徐々に昇温し、室温下にて 30 分間
攪拌した後、飽和 NH_4Cl 水溶液に注ぎ、 $CHCl_3$ にて抽出した。合わせ
25 た有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾
別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (1
回目 : シリカゲル 60 N、移動相 : $CHCl_3/MeOH=10/0 \sim 9/1$; v/v , 1 回目 : シリカゲル 60 N、移動相 : $EtOAc/MeOH=10/0 \sim 9/1$; v/v) により分離、精製し、表題化合物の 2 種のジアステ

レオ異性体をそれぞれ 7.6 mg (異性体A: 茶色アモルファス)、18.9 mg (異性体B: 茶色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = -12.1^\circ$ ($c = 0.063$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 645 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 667 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

5 643 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.79 - 4.06 (m, 23 H), 4.72 - 4.97 (m, 2 H), 6.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.62 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1 H), 7.41 - 7.62 (m, 2 H), 8.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 8.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H)

10 異性体B: $[\alpha]_D^{25} = +19.5^\circ$ ($c = 0.082$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 645 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 667 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

643 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.80 - 2.63 (m, 13 H), 3.56 - 3.70 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 3.97 - 4.04 (m, 4 H), 4.36 (t, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 6.64 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)

実施例 120

20 (4R)-1-(5-ブロモ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

25 工程 120-1: (2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-イル) (メチルチオ) 酢酸エチルの合成

窒素気流下、2-アミノ-5-ブロモピリジン 50.0 g の塩化メチレン (1 L) 懸濁液に、過塩素酸 *tert*-ブチルエステル 31.4 g を -60°C で 20 分かけて滴下した。同温度で 30 分間攪拌後、同温度でエチル (メ

- チルチオ) アセテート 38.8 g を 30 分かけて滴下し、 -40°C で 3 時間
 攪拌した。Et₃N 29.2 g を -60°C で 10 分かけて滴下し、室温にて
 1 時間攪拌した。水 (1 L) 懸濁液を加えて分液し、水層を CHCl_3 で抽出
 した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥した後、乾
 5 燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲ
 ル 60 N、移動相: n-ヘキサン/EtOAc = 2/1 ~ 1/1; v/v) に
 て精製し、表題化合物 31.2 g を得た。
- MS (ESI pos.) m/z : 305([M+H-1]⁺), 307([M+H+1]⁺), 329([M+Na+1]⁺),
 327([M+Na-1]⁺), (ESI neg.) m/z : 303([M-H-1]⁻), 305([M-H+1]⁻)
- 10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.25 - 1.33 (m, 3 H), 1.63 - 1.77
 (m, 2 H), 2.75 - 2.79 (m, 3 H), 4.18 - 4.31 (m, 2 H), 5.00 - 5.08 (m,
 1 H), 7.68 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=2.20 Hz, 1 H)

- 工程 120-2 : 5-ブromo-3-(メチルチオ)-1, 3-ジヒドロ-2H
 15 -ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オンの合成
- 工程 120-1 で得られた化合物 61.0 g と 6.0 mol/L 塩酸
 (300 ml) の混合物を 100°C で 2 時間攪拌した。不溶物を濾別し、残渣
 に水 (500 ml) を加え、析出した固体を攪拌洗浄後、固体を濾取すること
 により、表題化合物 20.8 g を得た。
- 20 MS (ESI neg.) m/z : 259([M-H+1]⁻), 257([M-H-1]⁻)
- ¹H-NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ; 1.73 - 2.20 (m, 3 H), 4.70 (s, 1
 H), 7.83 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 11.38 (s, 1 H)

- 工程 120-3 : 5-ブromo-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2, 3
 25 -ジオンの合成
- 工程 120-2 で得られた化合物 17.0 g の四塩化炭素 (360 ml)
 懸濁液に、N-クロロスクシンイミド 10.2 g を加え 100°C で 1 時間攪
 拌した。不溶物をセライトにより濾別し、減圧下濃縮し、残渣を 17.0 g
 得た。酸化水銀 12.5 g 及びトリフルオロボランの Et₂O 錯体 8.2

1 g の THF (160 ml) 及び水 (40 ml) 混合溶液に氷冷下、得られた残渣の THF (20 ml) 溶液を滴下した。同温度で 1 時間攪拌後、不溶物をセライトにより濾別し、水を加え、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。得られた残渣を EtOAc (50 ml) にて攪拌洗浄後、固体を濾取することにより、表題化合物 10.2 g を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 227 ([M+H]⁻), 225 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 8.06 - 8.26 (m, 1 H), 8.42 - 8.69 (m, 1 H), 11.76 (s, 1 H)

10

工程 120-4 : 5-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、工程 120-3 で得られた化合物 2.00 g、3-ブロモ-4-メトキシトルエン 2.26 g を出発原料として、表題化合物 1.80 g 得た。

MS (ESI pos.) m/z : 349 ([M+H-1]⁺), 351 ([M+H+1]⁺), 371 ([M+Na-1]⁺), ([M+Na+1]⁺), (ESI neg.) m/z : 347 ([M-H-1]⁻), 349 ([M-H+1]⁻)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 2.32 (s, 3 H), 3.30 (s, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 6.82 (s, 1 H), 7.04 - 7.16 (m, 1 H), 7.31 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 11.12 (s, 1 H)

20

工程 120-5 : 5-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オンの合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 120-4 にて得られた化合物 900 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル ク

ロリド 898 mg を出発原料とし、表題化合物 297 mg 得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 2.36 (s, 4 H), 3.68 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.69 - 6.80 (m, 1 H), 6.83 - 6.99 (m, 2 H), 7.10 - 7.19 (m, 2 H), 7.46 - 7.52 (m, 2 H), 8.23 - 8.34 (m, 1 H)

5

工程 120-6 : (4R) - 1 - (5-プロモ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-ープ

10 ロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 120-5 にて得られた化合物 290 mg 及び Et₃N 97 mg の CHCl₃ (2 ml) 溶液に、氷冷下、メタンスルホン酸無水物 101 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。再度氷冷し、Et₃N 97 mg 及び (4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-ープロリンアミド トリフルオ

15 ロ酢酸塩 261 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を注ぎ、EtOAc にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 60 F₂₅₄, 1 mm 厚、移動相 : CHCl₃/MeOH = 9/1 ; v/v) にて精製し、表題化合物 6 mg

20 (アモルファス) 得た。

$[\alpha]_D^{25} = -96.3^\circ$ (c = 0.214, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 765([M+Na-1]⁺), 767([M+Na+1]⁺), (ESI neg.) m/z : 741([M-H-1]⁻), 743([M-H+1]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.47 - 1.68 (m, 1H), 1.83 - 1.92 (m, 1H), 1.93 - 2.08 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.28 - 2.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.76 - 2.89 (m, 3H), 3.12 - 3.27 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.69 - 4.77 (m, 1H), 4.85 - 4.96 (m, 1H), 6.70 (d, J=8.71 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.93 (dd, J=9.17, 2.29 Hz, 1H), 7.04

- 7.07 (m, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 8.23 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=9.17 Hz, 1 H)

実施例 121

- 5 (4R) - 1 - [5-ブロモ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 10 工程 121-1 : 5-ブロモ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-オンの合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 120-4 にて得られた化合物 800 mg、2, 4-ジメトキシベンゼンスルホニル クロリド 592 mg を出発

- 15 原料とし、表題化合物 389 mg 得た。

MS (ESI pos.) m/z : 571 ([M+Na-1]⁺), 573 ([M+Na+1]⁺), (ESI neg.) m/z : 547 ([M-H-1]⁻), 549 ([M-H+1]⁻)

- ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 2.35 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.42 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 1 H), 7.14 - 7.19 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.49 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 8.32' (d, J=2.20 Hz, 1 H)
- 20

- 工程 121-2 : (4R) - 1 - [5-ブロモ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成
- 25

工程 120-6 と同様の操作により、工程 121-1 にて得られた化合物
 300mg 及び (4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリン
 アミド トリフルオロ酢酸塩 281mg を出発原料とし、表題化合物の 2 種
 のジアステレオ異性をそれぞれ 9mg (異性体 A: アモルファス)、10
 5 mg (異性体 B: アモルファス) 得た。

異性体 A:

$$[\alpha]_D^{25} = +47.9^\circ \quad (c = 0.722, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z: 689([M+H-1]⁺), 691([M+H+1]⁺), 711([M+Na-1]⁺),
 713([M+Na+1]⁺), (ESI neg.) m/z: 687([M-H-1]⁻), 689([M-H+1]⁻)

10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.60 - 1.73 (m, 1 H), 1.75 - 1.87
 (m, 1 H), 2.10 - 2.18 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.61 (s,
 3 H), 3.58 - 3.67 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.31 - 4.40
 (m, 1 H), 6.46 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J=9.01, 2.42 Hz, 1 H),
 6.71 (d, J=8.35 Hz, 1 H), 7.02 - 7.13 (m, 2 H), 7.42 (d, J=2.20 Hz, 1
 15 H), 7.82 - 7.86 (m, 1 H), 8.21 (d, J=2.20 Hz, 1 H)

異性体 B:

$$[\alpha]_D^{25} = -95.3^\circ \quad (c = 0.590, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z: 689([M+H-1]⁺), 691([M+H+1]⁺), 711([M+Na-1]⁺),
 713([M+Na+1]⁺)

20 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.63 - 1.72 (m, 2 H), 1.80 - 1.87
 (m, 1 H), 2.12 - 2.19 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.84 (s,
 3 H), 3.10 - 3.16 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.86 (s, 3
 H), 4.74 - 4.80 (m, 1 H), 4.90 - 4.94 (m, 1 H), 6.44 (d, J=2.29 Hz, 1
 H), 6.61 (dd, J=8.71, 2.29 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 7.05
 25 (dd, J=8.25, 2.29 Hz, 1 H), 7.54 - 7.58 (m, 2 H), 8.16 (d, J=8.71 Hz,
 1 H), 8.30 (d, J=2.29 Hz, 1 H)

実施例 122

(4R) - 1 - (5-ブromo-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 5 工程 1 2 2 - 1 : 5-ブromo-3-ヒドロキシ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成
工程 2 1 - 1 と同手法により、3-ブromo-4-メトキシルエン 5 6. 3 g、5-ブromoイサチン 4 5. 2 g を出発原料として、表題化合物 6 2. 8 g を得た。

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 370([M+Na-1]⁺), 372([M+Na+1]⁺), (ESI neg.) m/z : 346([M-H-1]⁻), 348([M-H+1]⁻)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 2.34 (s, 3 H), 3.52 (s, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 6.70 - 6.82 (m, 2 H), 7.07 - 7.16 (m, 1 H), 7.23 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=8.35, 1.76 Hz, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 2 H)

15

工程 1 2 2 - 2 : (4R) - 1 - [5-ブromo-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 20 工程 2 8 - 2 と同手法により、工程 1 2 2 - 1 で得られた化合物 6 2. 8 g と (4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 6 0. 8 g から、表題化合物の異性体の内一方 1 3. 1 g を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -22.5^\circ$ (c=0. 208, CHCl₃)

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 488([M+H-1]⁺), 490([M+H+1]⁺), 510([M+Na-1]⁺), 512([M+Na+1]⁺), (ESI neg.) m/z : 486([M-H-1]⁻), 488([M-H+1]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.91 - 2.09 (m, 3 H), 2.29 - 2.32 (m, 3 H), 2.50 - 2.60 (m, 3 H), 2.72 - 2.86 (m, 3 H), 2.96 - 3.10 (m, 1 H), 3.27 - 3.45 (m, 1 H), 3.54 - 3.61 (m, 3 H), 4.54 - 4.68 (m, 1 H),

4.84 - 5.03 (m, 1 H), 6.64 - 6.73 (m, 2 H), 7.01 - 7.05 (m, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 7.22 (dd, J=8.25, 1.83 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H)

- 5 工程 122-3: (4R)-1-(5-ブロモ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 10 実施例 2 と同手法により、工程 122-2 にて得られた化合物 5.00 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 3.28 g を出発原料として、表題化合物 6.76 g (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -155^\circ$ (c=0.612, CHCl₃)

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 742([M+H-1]⁺), 744([M+H+1]⁺), 764([M+Na-1]⁺), 766([M+Na+1]⁺), (ESI neg.) m/z : 740([M-H-1]⁻), 742([M+H+1]⁻)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.75 - 1.86 (m, 4 H), 2.24 - 2.29 (m, 3 H), 2.34 - 2.44 (m, 3 H), 2.71 - 2.88 (m, 3 H), 3.09 - 3.26 (m, 1 H), 3.48 - 3.65 (m, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.55 - 4.66 (m, 1 H), 4.68 - 4.81 (m, 1 H), 6.65 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.84 - 6.88 (m, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 1 H), 6.99 - 7.04 (m, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 7.50 - 7.67 (m, 1 H), 7.81 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 8.22 - 8.37 (m, 1 H)

- 25 実施例 123

(4R)-1-(5-ヨード-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 123-1: 5-ヨード-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-メチルフエニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

窒素雰囲気下、5-ヨードイサチン 54.6 g の THF (1 L) 懸濁液に、水浴下、NaH 8.80 g を加え、1 時間攪拌した。その後、工程 122-1 と同様にして調製したプロモ (2-メトキシ-5-メチルフエニル) マグネシウムの THF (20 ml) 溶液を 20 分間かけて滴下した。同温にて 1 時間攪拌した後、飽和 NH₄Cl 水溶液 (500 ml) 及び水 (500 ml) を加え、析出した固体を攪拌洗浄後、固体を濾取することにより、表題化合物 50.8 g を得た。

10 MS (ESI pos.) m/z : 418 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 394 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 2.29 (s, 3 H), 3.54 - 3.60 (m, 3 H), 6.49 - 6.51 (m, 1 H), 6.65 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.95 - 6.98 (m, 1 H), 7.03 - 7.07 (m, 1 H), 7.46 (dd, J=8.25, 1.83 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 10.35 (s, 1 H)

15

工程 123-2: (4R)-1-[5-ヨード-3-(2-メトキシ-5-メチルフエニル)-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 28-2 と同様の操作により、工程 123-1 で得られた化合物 39.5 及び (4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドトリフルオロ酢酸塩 46.1 g から、表題化合物の異性体の一方 16.8 g を得た。

20 MS (ESI pos.) m/z : 536 ([M+H]⁺), 558 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 534 ([M-H]⁻),

25 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 2.18 - 2.23 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.74 - 2.82 (m, 3 H), 3.34 - 3.48 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.71 - 3.76 (m, 3 H), 4.64 - 4.71 (m, 1 H), 4.87 - 4.99 (m, 1 H), 6.58 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.02 - 7.06 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.42 - 7.46 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H)

- 工程 1 2 3-3 : (4R)-1-(5-ヨード-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 実施例 2 と同様の操作により、工程 1 2 3-2 にて得られた化合物 16.7 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 9.97 g を出発原料とし、表題化合物 20.2 g (アモルファス) を得た。

$$[\alpha]_D^{25} = -11.5^\circ \quad (c = 0.633, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 790 ([M+H]⁺), 812 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

788 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.90 - 2.07 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.33 - 2.43 (m, 6 H), 2.74 - 2.87 (m, 3 H), 3.11 - 3.26 (m, 1 H), 3.50 - 3.68 (m, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.58 - 4.66 (m, 1 H), 4.69 - 4.80 (m, 1 H), 6.66 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.85 - 6.88 (m, 1 H), 6.93 (dd, J=8.94, 2.52 Hz, 1 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 7.17 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 1 H), 7.70 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 8.29 - 8.36 (m, 1 H)

実施例 1 2 4

- (4R)-4-ヒドロキシ-1-(3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-5-ビリジン-4-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

窒素雰囲気下、工程 1 2 3-3 で得られた化合物 500 mg、4-ビリジルホウ酸 156 mg 及び Na₂CO₃ 335 mg の水 (3 ml)、EtOH

(3 ml) 及びトルエン (6 ml) 混合液に、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム⁰ 73 mgを加えた。1時間還流後、水及びEtOAcを加え、分液し有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラ

- 5 フィー (シリカゲル 60 N、移動相: CHCl₃/MeOH = 20/1 ~ 10/1; v/v) により精製し、表題化合物 321 mg (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -10.7^\circ$ ($c = 0.520$, CHCl₃)

- MS (ESI pos.) m/z : 741 ([M+H]⁺), 763 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :
 10 739 ([M-H]⁻),
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.22 - 1.29 (m, 3 H), 2.28 (s, 3 H),
 2.40 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 3.05 - 3.59 (s, 5 H), 3.89 (s, 3 H), 4.57
 - 4.74 (m, 1 H), 4.76 - 4.93 (m, 1 H), 6.66 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.86
 - 6.90 (m, 1 H), 6.96 (dd, J=8.94, 2.41 Hz, 1 H), 6.99 - 7.05 (m, 1 H),
 15 7.38 - 7.44 (m, 3 H), 7.58 (dd, J=8.70, 2.02 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H),
 8.06 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=9.01 Hz, 1 H), 8.58 - 8.62 (m, 2
 H)

実施例 125

- 20 (4R)-4-ヒドロキシ-1-(3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-5-ビペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
- 25 窒素雰囲気下、工程 123-3 で得られた化合物 500 mg、ビペリジン 109 mg 及び tert-ブトキシ ナトリウム 183 mg のトルエン (5 ml) 溶液に、トリ tert-ブチルフォスフィン 51 mg 及び酢酸パラジウム 14 mg を加えた。100℃で1時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液に加え、EtOAcにて抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液及

び飽和食塩水にて洗浄した後、 Na_2SO_4 にて乾燥し、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60N、移動相： $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20/1\sim10/1$ ； v/v ）により精製し、表題化合物 115mg（アモルファス）を得た。

5 $[\alpha]_D^{25} = -8.7^\circ$ ($c=0.361$, CHCl_3)

MS (CI pos.) m/z : 747 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.42 - 1.48 (m, 3 H), 1.52 - 1.65 (m, 4H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.50 (d, $J=14.67$ Hz, 1 H), 2.66 - 2.73 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.84 - 2.95 (m, 4 H), 3.01 (s, 10 3 H), 3.55 (dd, $J=14.67$, 3.21 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 5.16 - 5.25 (m, 2 H), 6.45 (d, $J=2.29$ Hz, 1 H), 6.50 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 6.56 (dd, $J=9.17$, 2.29 Hz, 1 H), 6.62 (dd, $J=8.94$, 2.52 Hz, 1 H), 6.69 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H), 7.04 (dd, $J=8.02$, 2.06 Hz, 1 H), 7.12 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H)

15

実施例 126

(4R) - 1 - (5-シアノ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシー-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
20 工程 126-1 : 3-ヒドロキシー-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 2-オキシインドリン-5-カルボニトリルの合成
工程 21-1 と同手法により、2-プロモ-1-メトキシ-4-メチルベンゼン 7.06 g、2, 3-ジオキシインドリン-5-カルボニトリル 4.0 g を出発原料として、表題化合物 3.50 g (褐色アモルファス) を得た。

25

MS (ESI pos.) m/z : 295 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 317 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

293 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 2.33 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 3.97 (brs, 1 H) 6.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.12 (dd,

J=8.7, 2.3 Hz, 1 H) 7.32 - 7.35 (m, 1 H) 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H) 8.50 (brs, 1 H)

- 工程 1 2 6-2 : (4R)-1-[5-シアノ-3-(2-メトキシ-5-
5 メチルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-
イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異
性体、及び右旋性異性体) の合成

- 工程 2 8-2 と同手法により、工程 1 2 6-1 で得られた化合物 3.50
g と (4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩
10 酸塩 2.78 g から、表題化合物の 2 種のジアステロ異性体をそれぞれ
1.26 g (異性体 A : 褐色固体)、1.47 g (異性体 B : 茶色アモルファ
ス) を得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = +26.5^\circ$ ($c = 0.107$, CHCl_3)

- MS (ESI pos.) m/z : 435 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 457 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :
15 433 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)
 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.84 - 1.91 (m, 1 H) 2.05 - 2.11
(m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 2.96 - 3.03 (m, 3 H) 3.54 - 3.58
(m, 5 H) 3.73 (d, J=12.4 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=10.6, 6.9 Hz, 1 H)
4.35 - 4.38 (m, 1 H) 6.73 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1 H)
20 7.09 (dd, 2 H) 7.45 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.66 - 7.77 (m, 1 H) 9.47 -
9.84 (m, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -25.1^\circ$ ($c = 0.118$, CHCl_3)

- MS (ESI pos.) m/z : 435 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 457 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :
433 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)
25 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.88 - 1.94 (m, 1 H) 1.95 - 2.11
(m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.58 (s, 3 H) 2.74 (s, 3 H) 3.02 - 3.60 (m, 3
H) 3.52 (s, 3 H) 4.57 - 4.64 (m, 1 H) 4.84 (brs, 1 H) 6.68 (d, J=7.8
Hz, 1 H) 6.75 - 6.80 (m, 1 H) 7.03 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.22 - 7.29 (m,
1 H) 7.38 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 9.51 (brs, 1 H)

工程 1 2 6-3-A: (4R)-1-(5-シアノ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (右旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 1 2 6-2 にて得られた化合物 391 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル クロリド 272 mg を出発原料として、表題化合物 581 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +14.4^\circ$ ($c = 0.103$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 689 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 711 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

687 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.67 - 1.72 (m, 1 H) 1.86 - 1.92 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 3.38 - 3.49 (m, 2 H) 3.45 (s, 3 H) 3.81 (dd, $J=9.63$, 7.34 Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.16 - 4.22 (m, 1 H) 6.64 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 6.94 (dd, $J=9.17$, 2.29 Hz, 1 H) 7.06 (d, $J=6.88$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.28 (m, 1 H) 7.59 (dd, $J=8.71$, 1.83 Hz, 1 H) 7.98 (brs, 1 H) 8.09 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H)

工程 1 2 6-3-B: (4R)-1-(5-シアノ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 1 2 6-2 で得られた化合物 (異性体 B) 485 mg を出発原料とし表題化合物 583 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{28} = -185^\circ$ ($c = 0.102$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 689 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 711 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 687 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.77 – 1.84 (m, 1 H) 1.92 – 2.14 (m, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.71 – 2.86 (m, 3 H) 3.07 – 3.27 (m, 2 H) 3.47 – 3.68 (m, 4 H) 3.88 (s, 3 H) 4.56 – 4.64 (m, 1 H) 4.67 – 4.79 (m, 1 H) 6.66 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.85 – 6.88 (m, 1 H) 6.94 (dd, $J=9.2, 2.3$ Hz, 1 H) 7.04 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H) 7.38 – 7.46 (m, 1 H) 7.57 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H) 7.59 – 7.70 (m, 1 H) 8.06 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H)

実施例 127

3 – { (2S, 4R) – 2 – [(ジメチルアミノ) カルボニル] – 4 – ヒドロキシピロリジニン – 1 – イル} – 3 – (2 – メトキシ – 5 – メチルフエニル) – 1 – { [4 – メトキシ – 2 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} – 2 – オキシインドリン – 5 – カルボン酸 (左旋性異性体) の合成

工程 126 – 3 にて得られた化合物 200 mg の濃塩酸 (6 ml) 溶液を 2 時間加熱還流した。反応後減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 2/98 \sim 5/95$; v/v) により精製し、表題化合物 111 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{24} = -156^\circ$ ($c = 0.109$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 689 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 711 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 687 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.45 – 1.63 (m, 1 H) 1.79 – 2.04 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.82 (brs, 3 H) 3.03 – 3.15 (m, 1 H) 3.63 (brs, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.72 – 4.88 (m, 2 H) 6.67 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 6.83 – 6.86 (m, 1 H) 6.93 (dd, $J=9.17, 2.29$ Hz, 1 H) 6.99 – 7.01 (m, 1 H) 7.69 (brs, 1 H) 7.98 – 8.07 (m, 3 H) 8.31 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H)

実施例 128

3-[(2S, 4R)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホン]-2-オキソ

5 インドリン-5-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

工程 126-4 で得られた化合物 40 mg に濃塩酸 (4 ml) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を NaHCO_3 水溶液にあげ、 EtOAc にて抽出を行った。抽出液を Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。表題化合物 35 mg (薄茶色固体) を得た。

10 $[\alpha]_D^{25} = -15.1^\circ$ ($c = 0.186$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 707 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.16 - 6.15 (m, 18 H), 3.88 (s, 3 H), 6.60 - 6.67 (m, 1 H), 6.85 - 6.88 (m, 1 H), 6.91 - 6.95 (m, 1 H), 6.98 - 7.04 (m, 1 H), 7.46 - 7.88 (m, 3 H), 7.99 - 8.05 (m, 1 H), 8.28 -

15 8.36 (m, 1 H)

実施例 129

(4R)-4-ヒドロキシ-1-(3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホン]-5-ニトロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 129-1 : 3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-5-ニトロ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

25 工程 21-1 と同手法により、2-ブロモ-4-メチルアニソール 10.0 g、5-ニトロイサチン 6.00 g を出発原料として、表題化合物 9.40 g (茶色固体) を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 313 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 2.35 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H),
6.77 - 6.88 (m, 2 H), 7.00 - 7.07 (m, 1 H), 7.12 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1
H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.02 - 8.30 (m, 1 H), 11.04
(s, 1 H)

5

工程 1 2 9-2 : (4 R) - 4-ヒドロキシ-1- [3- (2-メトキシ-5-
メチルフェニル) - 5-ニトロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-イ
ンドール-3-イル] -N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 2 1-2 と同手法により、工程 1 2 9-1 で得られた化合物 5. 0 0
10 g と (4 R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩
酸塩 3. 4 0 g から、表題化合物 3. 0 0 g (ジアステレオ異性体混合物 :
黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 455 ([M+H]⁺), 477 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :
453 ([M-H]⁻)

15 ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.63 - 1.93 (m, 2 H), 2.24 - 2.65
(m, 7 H), 3.21 (t, J=4.6 Hz, 1 H), 3.42 - 3.47 (m, 3 H), 3.62 - 5.00
(m, 4 H), 6.79 - 6.85 (m, 1 H), 6.94 - 7.03 (m, 1 H), 7.05 - 7.12 (m,
1 H), 7.36 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.70 - 7.93 (m,
1 H), 8.05 - 8.21 (m, 2 H), 11.01 - 11.28 (m, 1 H)

20

工程 1 2 9-3 : (4 R) - 4-ヒドロキシ-1- (3- (2-メトキシ-5-
メチルフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ)
フェニル] スルホニル} - 5-ニトロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-
インドール-3-イル) -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性
25 異性体、及び右旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 1 2 9-2 にて得られた化合物 (ジアステレ
オ異性体混合物) 1. 9 0 g、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ)
ベンゼンスルホニル クロリド 1. 3 4 g を出発原料として、表題化合物の

2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 1. 52 g (異性体A: 黄色アモルファス)、1. 01 g (異性体B: 黄色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +12.1^\circ$ ($c = 0.217$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 731 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 707 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.67 – 1.98 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H),
2.49 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.39 – 3.51 (m, 4 H), 3.82 (dd, $J=9.4$,
7.1 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.19 – 4.23 (m, 1 H), 6.65 (d, $J=8.3$ Hz,
1 H), 6.89 – 6.93 (m, 1 H), 6.95 (dd, $J=8.9$, 2.5 Hz, 1 H), 7.07 (dd,
10 $J=8.3$, 1.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=14.7$ Hz, 1 H),
8.13 – 8.17 (m, 1 H), 8.19 – 8.25 (m, 1 H), 8.30 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -69.9^\circ$ ($c = 0.269$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 709 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 731 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

707 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.71 – 3.72 (m, 17 H), 3.90 (s, 3
H), 4.51 – 4.84 (m, 2 H), 6.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.96
(dd, $J=9.2$, 2.3 Hz, 1 H), 7.05 (dd, $J=8.3$, 2.3 Hz, 1 H), 7.65 – 7.75
(m, 1 H), 7.97 – 8.04 (m, 1 H), 8.12 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.20 (dd,
 $J=9.2$, 2.3 Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H)

20 実施例130

(4R) – 1 – (5-アミノ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
– 1 – { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} – 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) – 4-
ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 25 窒素気流下、工程129-3で得られた化合物 (異性体B) 500 mg の酢
酸 (7 ml) 溶液に、鉄 394 mg を加えたのち、外温 70°C まで昇温した。
同温にて10時間攪拌後、室温まで冷却した。固体をろ別し、ろ液を CHCl_3
にて抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、
続いて、 Na_2SO_4 にて乾燥後、乾燥剤をろ過除去、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、移動相：CHCl₃/MeOH=14/1~10/1；v/v）により精製し、表題化合物 251mg（茶色アモルファス）を得た。

$$[\alpha]_D^{25} = -134^\circ \quad (c=0.297, \text{CHCl}_3)$$

- 5 MS (ESI pos.) m/z : 679([M+H]⁺), 701([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 677([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.49 (m, 1 H), 1.69 - 1.92 (m, 3 H), 1.98 - 2.12 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.81 (s, 3 H), 3.15 (s, 1 H), 3.61 (m, 4 H), 3.87 (s, 3 H), 4.52 - 4.65 (m, 1 H), 4.81 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 6.57 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1 H), 6.62 - 6.67 (m, 1 H), 6.87 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

- 15 実施例131 : (4S)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド（左旋性異性体、及び右旋性異性体）の合成

- 20 工程131-1 : (4S)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程21-2と同手法により、工程103-1で得られた化合物 1.30g と (4S)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド ト

- 25 リフルオロ酢酸塩 (4.68mmol) から、表題化合物 1.62g（ジアステレオ異性体混合物：無色アモルファス）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 444([M+H]⁺), 466([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 442([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.37 - 2.98 (m, 13 H), 3.36 - 3.65 (m, 4 H), 3.92 - 4.13 (m, 1 H), 4.98 - 5.22 (m, 1 H), 5.94 - 7.91 (m, 6 H), 10.47 - 10.73 (m, 1 H)

- 5 工程131-2 : (4S) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成
- 10 実施例2と同手法により、工程131-1にて得られた化合物 1.00g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 785mgを出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 263mg (異性体A : 橙色アモルファス)、201mg (異性体B : 橙色アモルファス) 得た。
- 15 異性体A : $[\alpha]_D^{25} = +81.2^\circ$ (c=0.161, CHCl₃)
 MS (ESI pos.) m/z : 698([M+H]⁺), 719([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 696([M-H]⁻)
¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.33 - 1.94 (m, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 3.04 (dd, J=10.7, 3.0 Hz, 1 H), 3.22 (dd, J=10.4, 1.8 Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.72 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.04 - 4.18 (m, 1 H), 6.63 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.88 - 6.91 (m, 2 H), 6.97 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.33 (d, J=9.1 Hz, 1 H)
- 25 異性体B : $[\alpha]_D^{25} = -72.8^\circ$ (c=0.497, CHCl₃)
 MS (ESI pos.) m/z : 698([M+H]⁺), 719([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 696([M-H]⁻)
¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.57 (s, 2 H), 1.74 - 1.90 (m, 1 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H),

3.31 - 3.48 (m, 4 H), 3.73 (m, 1 H), 3.85 - 3.98 (m, 4 H), 4.87 - 5.03 (m, 1 H), 6.65 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.85 - 6.95 (m, 2 H), 7.04 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 7.79 - 8.06 (m, 2 H), 8.32 (d, J=8.8 Hz, 1 H)

5

実施例 132

(4S) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
 工程 132-1: (4S) - 1 - [5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

15 工程 21-2 と同手法により、工程 103-1 で得られた化合物 610 mg と (4S) - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (2.21 mmol) から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 184 mg (異性体 A: 無色アモルファス)、293 mg (異性体 B: 無色アモルファス) 得た。

20 異性体 A: $[\alpha]_D^{25} = +17.9^\circ$ ($c = 0.196$, CHCl₃)
 MS (ESI pos.) m/z : 446 ([M+H]⁺), 468 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 444 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.63 - 1.95 (m, 1 H), 2.13 - 2.61 (m, 9 H), 3.24 - 3.35 (m, 1 H), 3.36 - 3.54 (m, 4 H), 3.74 - 3.97 (m, 2 H), 4.91 - 5.41 (m, 1 H), 6.51 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.69 - 6.96 (m, 2 H), 6.97 - 7.29 (m, 2 H), 7.82 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 10.50 (s, 1 H)
 異性体 B: $[\alpha]_D^{25} = -29.4^\circ$ ($c = 0.134$, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 446 ([M+H]⁺), 468 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 444 ([M-H]⁻)

25

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.74 - 3.82 (m, 16 H), 4.60 - 4.74 (m, 1 H), 5.12 - 5.46 (m, 1 H), 6.69 - 6.88 (m, 3 H), 7.06 (dd, J=7.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 10.32 (s, 1 H)

5

工程132-2 : (4S) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

10

実施例2と同手法により、工程132-1で得られた化合物 (異性体B) 200mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド 160mgを出発原料として、表題化合物 62mg (無色アモルファス) を得た。

15

$[\alpha]_D^{25} = -20.0^\circ$ (c=0.077, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 700 ([M+H]⁺), 722 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.61 - 5.53 (m, 21 H), 6.53 - 7.44 (m, 6 H), 7.52 - 8.47 (m, 3 H)

20

実施例133

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-D-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右

25

旋性異性体) の合成

工程133-1 : (4R) - 1 - [5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-D-プロリンアミド (ジアステレオ異性体混合物) の合成

工程 4-2 と同手法により、工程 109-4 で得られる化合物 1.51 g と (4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-D-プロリンアミド トリフルオ酢酸塩 (4.68 mmol) を出発原料として、表題化合物 1.63 g (ジアステレオ異性体混合物：薄茶色固体) を得た。

5 MS (ESI pos.) m/z : 444([M+H]⁺), 466([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 442([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.42 - 1.55 (m, 1 H), 2.03 - 2.94 (m, 12 H), 3.33 - 3.60 (m, 4 H), 3.91 - 4.23 (m, 1 H), 4.89 - 5.28 (m, 1 H), 5.98 - 7.29 (m, 5 H), 7.48 - 7.95 (m, 1 H), 10.45 - 10.75 (m, 1

10 H)

工程 133-2 : (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-D-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 133-1 にて得られた化合物 700 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 505 mg を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 219 mg (異性体 A : 無色アモルファス)、314 mg (異性体 B : 無色アモルファス) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = -11.4^\circ$ (c=0.293, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 698([M+H]⁺), 720([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 696([M-H]⁻)

25 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.59 - 1.69 (m, 1 H), 1.80 - 1.91 (m, 1 H), 2.35 - 2.40 (m, 7 H), 2.82 (s, 3 H), 3.06 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 3.24 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.73 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.13 (s, 1 H), 6.64 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.85 - 7.09 (m,

4 H), 7.18 - 7.40 (m, 1 H), 7.90 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 8.34 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = +13.9^\circ$ ($c = 0.359$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 698($[\text{M}+\text{H}]^+$), 720($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

5 696($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.54 - 1.67 (m, 2 H), 2.22 - 2.27

(m, 1 H), 2.32 (d, J=11.5 Hz, 6 H), 2.86 (s, 4 H), 3.60 (s, 3 H), 3.91 (s, 4 H), 4.93 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.82 -

10 6.86 (m, 1 H), 6.93 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.7, 1.8 Hz,

1 H), 7.14 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.84 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

実施例 134

(4S) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
15 - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-D-プロリンアミド (右旋性異性体) の合成
工程 134-1 : (4S) - 1 - [5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イ
20 ル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-D-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 4-2 と同手法により、工程 109-4 で得られる化合物 1.51 g と (4S) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-D-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (4.68 mmol) を出発原料として、表題化合物の 2 種の
25 ジアステレオ異性体をそれぞれ 728 mg (異性体A : 無色固体)、770 mg (異性体B : 薄橙色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = -21.3^\circ$ ($c = 0.280$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 444($[\text{M}+\text{H}]^+$), 466($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

442($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.61 - 1.69 (m, 1 H), 1.77 - 1.88 (m, 1 H), 2.30 - 2.63 (m, 9 H), 3.12 - 3.25 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.66 (dd, J=8.9, 6.2 Hz, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 4.54 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J=8.5, 4.8 Hz, 2 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 7.16 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 10.53 (s, 1 H)

異性体B : $[\alpha]_D^{25} = +23.7^\circ$ (c=0.522, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 444([M+H]⁺), 466([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 442([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.60 - 1.89 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.39 - 2.46 (m, 3 H), 2.58 - 3.22 (m, 5 H), 3.47 (s, 3 H), 4.36 - 4.48 (m, 1 H), 4.69 - 4.88 (m, 2 H), 6.74 - 6.83 (m, 3 H), 7.04 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H)

15

工程134-2 : (4S) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-D-プロリンアミド (右旋性

20 異性体) の合成

実施例2と同手法により、工程134-1で得られた化合物 (異性体B) 300mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド 220mgを出発原料として、表題化合物 340mg (無色アモルファス) を得た。

25 $[\alpha]_D^{25} = +16.8^\circ$ (c=0.415, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 698([M+H]⁺), 720([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 696([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.32 - 2.16 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.81 (s, 3 H), 3.01 - 3.37 (m, 1 H), 3.51 - 3.67 (m, 3

H), 3.89 (s, 3 H), 4.55 - 4.87 (m, 2 H), 6.66 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.85 - 6.88 (m, 1 H), 6.94 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.24 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

5

実施例 135

メチル (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イ

10 ル) - 4-ヒドロキシ-L-プロリネート (左旋性異性体) の合成

工程 135-1: メチル (4R) - 1 - [5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-L-プロリネート (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

15 工程 21-2 と同手法により、工程 103-1 で得られた化合物 1.30 g とメチル (4R) - 4-ヒドロキシ-L-プロリネート トリフルオロ酢酸塩 (4.69 mmol) から、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 583 mg (異性体A: 薄黄色アモルファス)、706 mg (異性体B: 橙色アモルファス) 得た。

20 異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +11.6^\circ$ (c=0.210, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 431 ([M+H]⁺), 453 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 429 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.74 - 2.30 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 3.10 - 3.28 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.53 - 3.84 (m, 3 H), 4.12 - 5.45 (m, 3 H), 6.48 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J=10.3, 8.2 Hz, 2 H), 7.09 (dd, J=8.2, 2.4 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -22.3^\circ$ (c=0.752, CHCl₃)

25

MS (ESI pos.) m/z : 431 ($[M+H]^+$), 453 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

429 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.68 - 2.04 (m, 2 H), 2.15 - 2.59 (m, 6 H), 2.89 - 3.09 (m, 1 H), 3.36 - 3.56 (m, 4 H), 4.21 - 4.38 (m, 2 H), 5.00 (d, $J=4.5$ Hz, 1 H), 6.73 - 6.87 (m, 3 H), 7.04 (dd, $J=8.3$, 2.3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J=8.3$, 2.1 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H)

工程 135-2 : メチル (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-L-プロリネート (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 135-1 で得られた化合物 (異性体 B) 300 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド 240 mg を出発原料として、表題化合物 213 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -148^\circ$ ($c=0.341$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 685 ($[M+H]^+$), 707 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

683 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.32 - 2.02 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 3.13 - 3.28 (m, 1 H), 3.40 - 3.60 (m, 6 H), 3.89 (s, 3 H), 4.22 - 4.53 (m, 2 H), 6.67 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 6.86 - 6.88 (m, 1 H), 6.94 (dd, $J=8.8$, 2.4 Hz, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.17 - 7.38 (m, 1 H), 7.50 - 7.65 (m, 1 H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H)

実施例 136

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -
1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-
フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 5 工程136-1: (4R) - 1 - [5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メ
チルフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イ
ル] - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、
及び右旋性異性体) の合成

- 工程21-2と同手法により、工程103-1で得られた化合物 1.30
10 gと(4R) - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリ
フルオロ酢酸塩 (4.69 mmol) から、表題化合物の2種のジアステレオ
異性体をそれぞれ 596 mg (異性体A: 黄色固体)、834 mg (異性体
B: 橙色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +11.6^\circ$ ($c = 0.105$, CHCl_3)

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 446 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 468 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :
444 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 1.60 - 2.35 (m, 2 H), 2.33 - 2.61
(m, 7 H), 2.73 - 3.16 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.61 - 4.13 (m, 3 H),
5.00 - 5.61 (m, 2 H), 6.51 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H),
20 6.96 - 7.32 (m, 2 H), 7.82 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 10.50 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -20.0^\circ$ ($c = 0.509$, CHCl_3)

- MS (ESI pos.) m/z : 446 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 468 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :
444 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 1.70 - 3.19 (m, 11 H), 3.36 -
25 3.72 (m, 4 H), 4.57 - 4.79 (m, 2 H), 5.08 - 5.53 (m, 1 H), 6.66 - 6.95
(m, 3 H), 6.98 - 7.26 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 10.33 (s, 1 H)

工程136-2: (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メ
チルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェ

ニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-
 イル) -4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異
 性体) の合成

実施例2と同手法により、工程136-1で得られた化合物 (異性体B) 3
 5 00 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル
 クロリド 230 mgを出発原料として、表題化合物 198 mg (無色アモ
 ルフアス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -159^\circ$ ($c = 0.380$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 700 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 722 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

10 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.19 - 4.01 (m, 18 H), 4.20 - 5.52
 (m, 3 H), 6.57 - 7.36 (m, 6 H), 7.53 - 8.47 (m, 3 H)

実施例137

(3R, 5S) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェ
 15 ニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ス
 ルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
 -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピロリジン-3-イル アセタート
 (左旋性異性体) の合成

工程137-1 : tert-ブチル (2S, 4R) -2- [(ジメチルアミ
 20 ノ) カルボニル] -4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラートの合成

工程6-1aで得られる化合物 3.00 g、DMAP 354 mgのTH
 F (15 ml) 溶液に無水酢酸 2.37 gを加え、室温にて3時間攪拌した。
 反応液にEtOHを加え30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣
 にEtOAcを加え溶解し、飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和食塩水にて洗浄、M
 25 g SO_4 にて乾燥後、乾燥剤を濾別し濾液を濃縮した。得られた残渣をカラム
 クロマトグラフィー (シリカゲル60、移動相 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4$
 $\text{OH} = 20/0/0 \sim 20/1/0$, 1 ; v/v/v) で精製し、表題化合物
 3.45 g (淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 301 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 323 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.38 - 1.48 (m, 9 H), 2.07 (s, 3 H), 2.11 - 2.35 (m, 2 H), 2.95 - 3.02 (m, 3 H), 3.05 - 3.15 (m, 3 H), 3.54 - 3.83 (m, 2 H), 4.65 - 4.85 (m, 1 H), 5.27 - 5.35 (m, 1 H)

- 5 工程137-2 : (3R, 5S) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピロリジニン-3-イル アセタート トリフルオロ酢酸塩の合成

工程4-1と同様な手順にて、工程137-1で得られた化合物 1. 32 g から、表題化合物 2. 62 g (淡黄色オイル) を得た。精製することなく次工程に付した。

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 201 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 2.02 - 2.17 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 2.47 - 2.65 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 3.29 - 3.39 (m, 1 H), 3.43 - 3.58 (m, 1 H), 4.67 - 4.80 (m, 1 H), 5.26 - 5.34 (m, 1 H), 8.78 (brs, 1 H), 9.85 (brs, 1 H)

15

工程137-3 : (3R, 5S) - 1 - [5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフエニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-3-イル] - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピロリジニン-3-イル アセタート (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 20 氷冷下、工程109-4で得られる化合物 1. 29 g、工程137-2で得られる化合物 (4. 40 mmol) のCHCl₃ (12. 9 ml) 溶液にEt₃N 2. 43 gを30秒間かけて滴下した後、室温にて12時間撹拌した。反応液に5% K₂CO₃水溶液を加え、10分間撹拌した後分液し、水層をCHCl₃抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣にCHCl₃を加え、氷冷下30分間撹拌した後不溶物を濾別し、表題化合物の2種のジアステレオ異性体のうち一方 (無色固体、異性体A、545 mg) を得た。濾液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、移動相: CHCl₃/MeOH = 100/0 ~ 98/2 ; v/v) により精製し、表題化合物
- 25

の2種のジアステレオ異性体のうち一方 1.01g (淡茶色アモルファス、異性体B)を得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +17.8^\circ$ ($c = 0.110$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 486 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.75 – 1.87 (m, 1 H), 1.97 (s, 3 H), 2.04 – 2.14 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.29 – 3.46 (m, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.64 – 3.71 (m, 1 H), 3.73 – 3.83 (m, 1 H), 4.93 – 4.99 (m, 1 H), 6.51 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.75 – 6.88 (m, 2 H), 7.03 – 7.13 (m, 1 H), 7.18 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 10.54 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -22.5^\circ$ ($c = 0.551$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 486 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.85 – 1.95 (m, 1 H), 2.00 – 3.53 (m, 6 H), 2.05 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 4.58 – 4.84 (m, 1 H), 5.15 – 5.29 (m, 1 H), 6.72 – 6.93 (m, 3 H), 7.07 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1 H), 7.61 – 7.73 (m, 1 H), 10.44 (s, 1 H)

- 工程137-4: (3R, 5S) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-
20 5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピロリジン-3-イル アセタート (左旋性異性体) の合成

- 実施例2と同手法により、工程137-3で得られた化合物 (異性体B) 5
25 00mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド 329mgを出発原料として、表題化合物 526mg (無色アモルファス)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -17.6^\circ$ ($c = 0.231$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 740 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 762 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.33 - 4.95 (m, 8 H), 2.30 (s, 3 H), 2.41 - 2.44 (m, 3 H), 2.78 (brs, 3 H), 3.49 (brs, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 5.37 (brs, 1 H), 6.65 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.95 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.00 - 7.17 (m, 2 H), 7.19 - 7.33 (m, 1 H), 7.67 (brs, 1 H), 7.86 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.33 - 8.45 (m, 1 H)

実施例 138

- (3 R, 5 S) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-3-イル) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピロリジシン-3-イル プロピオナート (左旋性異性体) の合成

- 工程 138-1 : tert-ブチル (2 S, 4 R) - 2 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 4 - (プロピオニルオキシ) ピロリジシン-1-カルボキシラートの合成

工程 137-1 と同手法により 工程 6-1 a で得られる化合物 200 g、DMAP 23.6 g 及び、無水プロピオン酸 23.6 g から表題化合物 177 g (淡黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 315([M+H]⁺), 337([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.08 - 1.17 (m, 3 H), 1.35 - 1.50 (m, 9 H), 2.13 - 2.37 (m, 4 H), 2.92 - 3.02 (m, 3 H), 3.04 - 3.15 (m, 3 H), 3.62 (dd, J=66.0, 12.4 Hz, 1 H), 3.73 - 3.83 (m, 1 H), 4.63 - 4.85 (m, 1 H), 5.27 - 5.34 (m, 1 H)

- 工程 138-2 : (3 R, 5 S) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピロリジシン-3-イル プロピオナート トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 4-1 と同様な手順にて、工程 138-1 で得られた化合物 176 g から、表題化合物 (黄色オイル 304 g) を得た。精製することなく次工程に付した。

MS (ESI pos.) m/z : 215 ($[M+H]^+$)

1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 0.99 - 1.04 (m, 3 H), 2.05 - 2.11 (m, 1 H), 2.28 - 2.33 (m, 2 H), 2.48 - 2.56 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.30 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 4.65 - 4.74 (m, 1 H), 5.23 - 5.34 (m, 1 H), 8.76 (brs, 1 H), 9.85 (brs, 1 H)

工程 138-3 : (3R, 5S) - 1 - [5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル]ピロリジン-3-イルプロピオナート (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

氷冷下、工程 109-4 で得られた化合物 2.79 g、工程 138-2 で得られた化合物 (9.54 mmol) の $CHCl_3$ (27.9 ml) 溶液に Et_3N 5.27 g を 30 秒間かけて滴下した後、室温にて 12 時間攪拌した。析出物を濾別し、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体の一方 (異性体 A) と Et_3N 塩酸塩の混合物 (無色固体、1.38 g) を得た。濾液に 5% K_2CO_3 水溶液を加え、10 分間攪拌した後分液し、水層を $CHCl_3$ 抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を濃縮し茶色アモルファス (3.31 g) を得た。得られた残渣に $EtOAc$ を加え、氷冷下 30 分間攪拌した後不溶物を濾別し、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体の一方 (無色固体、異性体 A、407 mg) を得た。濾液を濃縮し、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体のうち一方 2.13 g (茶色固体、異性体 B) を得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = +13.4^\circ$ ($c=0.329$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 500 ($[M+H]^+$), 522 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 0.98 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.75 - 1.82 (m, 1 H), 2.02 - 2.09 (m, 1 H), 2.18 - 3.42 (m, 4 H), 2.19 - 2.36 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.64 (d, $J=12.4$ Hz, 1 H), 3.75 (dd, $J=9.9, 6.6$ Hz, 1 H), 4.93 - 4.96 (m, 1 H), 6.47 (d,

J=2.3 Hz, 1 H), 6.74 - 6.80 (m, 2 H), 7.04 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H),
7.14 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 10.49 (s, 1 H)
異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -22.4^\circ$ (c=0.390, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z: 500([M+H]⁺), 522([M+Na]⁺)

- 5 ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.96 - 1.05 (m, 3 H), 1.85 - 1.91
(m, 1 H), 1.97 - 2.16 (m, 1 H), 2.20 - 3.47 (m, 7 H), 2.24 (s, 3 H),
2.39 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 4.65 (brs, 1 H), 5.17 - 5.23 (m, 1 H),
6.70 - 6.83 (m, 3 H), 7.03 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=8.3,
2.3 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 10.41 (brs, 1 H)

10

工程138-4: (3R, 5S) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-
5-メチルフエニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)
フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インド
ール-3-イル)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピロリジン-3-

- 15 イル プロピオナート (左旋性異性体) の合成

実施例2と同手法により、工程138-3と同手法にて得られる化合物 (異
性体B) 113 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンス
ルホニル クロリド 75.5 gを出発原料として、表題化合物 152 g
(淡黄色アモルファス) を得た。

- 20 $[\alpha]_D^{25} = -14.3^\circ$ (c=0.389, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z: 754([M+H]⁺), 776([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.99 - 1.22 (m, 3 H), 1.33 - 3.79 (m,
9 H), 1.95 - 1.97 (m, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.40 - 2.42 (m, 3 H), 3.89
(s, 3 H), 4.68 - 4.83 (m, 1 H), 5.31 - 5.50 (m, 1 H), 6.64 (d, J=7.8
25 Hz, 1 H), 6.76 - 7.31 (m, 1 H), 6.84 - 6.89 (m, 1 H), 6.92 - 6.97 (m,
1 H), 7.00 - 7.03 (m, 1 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 7.57 - 7.76 (m, 1 H),
7.84 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.30 - 8.43 (m, 1 H)

実施例139

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左

5 旋性異性体) の合成

工程139-1 (2S, 4R) - 4 - (3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロポキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

- 窒素気流下、NaH 1.55gのTHF(100ml)懸濁液に氷冷下、
 10 tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 4 - ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート 10.0gを加え、50℃で1時間攪拌した。その後、同温度で、(3-ヨードプロピル)-tert-ブチル-ジメチルシラン 23.2gのTHF(10ml)溶液を加え、2時間還流した。水に注ぎ、EtOAcにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて
 15 洗浄し、MgSO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60N、移動相：n-ヘキサン/EtOAc=1/1~0/1；v/v)にて精製し、表題化合物 2.10gを得た。

MS (ESI pos.) m/z : 431([M+H]⁺), 453([M+Na]⁺)

- 20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.03 - 0.10 (m, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 1.35 - 1.54 (m, 9 H), 1.67 - 1.88 (m, 3 H), 1.95 - 2.30 (m, 3 H), 2.92 - 3.14 (m, 6 H), 3.40 - 3.55 (m, 2 H), 3.58 - 3.82 (m, 2 H), 3.95 - 4.26 (m, 1 H), 4.59 - 4.84 (m, 1 H)

- 25 工程139-2 (2S, 4R) - 2 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 4 - (3-ヒドロキシプロポキシ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

工程139-1にて得られた化合物 2.10gのTHF(100ml)溶液に氷冷下、1mol/L TBAFのTHF溶液(10ml)を加え、室温

で2時間攪拌した。水を注ぎ、 CHCl_3 にて2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル60 N、移動相： $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20/1 \sim 10/1$ ； v/v ）にて精製

- 5 し、表題化合物 1. 79 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.39 - 1.48 (m, 9 H), 1.59 - 2.32 (m, 5 H), 2.93 - 3.17 (m, 6 H), 3.31 - 3.81 (m, 6 H), 4.05 - 4.30 (m, 1 H), 4.61 - 4.84 (m, 1 H)

- 10 工程139-3 (4R)-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロアセタートの合成

工程4-1と同様の操作により、工程139-2にて得られた化合物1. 78 gを出発原料とし、表題化合物 3. 10 g (粗体) 得た。本化合物は精製することなく次反応に用いた。

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 217 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.43 - 1.74 (m, 1 H), 1.77 - 2.04 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 3.06 - 3.38 (m, 6 H), 3.41 - 3.58 (m, 3 H), 4.18 - 4.28 (m, 1 H), 4.47 (t, $J=6.37$ Hz, 1 H), 4.54 - 4.72 (m, 1 H)

- 20

工程139-4 (4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 25 工程4-2と同様の操作により、工程109-4にて得られた化合物 1. 57 g及び工程139-3にて得られた化合物 3. 10 gを出発原料とし、表題化合物 880 mg得た。

MS (ESI pos.) m/z : 502 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 524 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 500 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.58 - 1.68 (m, 2 H), 1.72 - 1.86 (m, 2 H), 1.93 - 2.17 (m, 3 H), 2.28 - 2.36 (m, 3 H), 2.37 - 2.58 (m, 3 H), 2.73 - 2.93 (m, 3 H), 3.22 - 3.47 (m, 1 H), 3.49 - 3.63 (m, 3 H), 3.66 - 3.81 (m, 3 H), 4.28 - 4.42 (m, 1 H), 4.81 - 5.10 (m, 1 H), 6.69 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.00 - 7.05 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=8.25, 2.29 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.91 - 7.97 (m, 1 H)

工程 1 3 9-5 : (4 R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 1 3 9-4 にて得られた化合物 870 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 603 mg を出発原料とし、表題化合物 390 mg (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -122^\circ$ (c=0.452, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 756([M+H]⁺), 778([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 754([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.22 - 1.40 (m, 1 H), 1.52 - 2.01 (m, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 2.33 - 2.40 (m, 3 H), 2.76 - 2.89 (m, 3 H), 3.08 - 3.20 (m, 1 H), 3.42 - 3.52 (m, 3 H), 3.56 - 3.73 (m, 5 H), 3.90 (s, 3 H), 4.34 - 4.47 (m, 1 H), 4.66 - 4.84 (m, 1 H), 6.65 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.92 - 6.96 (m, 2 H), 7.00 - 7.04 (m, 1 H), 7.08 - 7.18 (m, 1 H), 7.23 (dd, J=8.71, 2.29 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.86 (d, J=9.17 Hz, 1 H), 8.26 - 8.35 (m, 1 H)

実施例 1 4 0

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル) -
 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
 ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4 -
 [3-(ジメチルアミノ) プロポキシ] -N, N-ジメチル-L-プロリンア

5 ミド (左旋性異性体) の合成

IBX 222 mg の DMSO 溶液 (2.2 ml) に工程 139-5 にて得ら
 れた化合物 150 mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水
 溶液を加え、EtOAc にて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄し、
 Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し、残渣を
 10 138 mg 得た。得られた残渣、50%ジメチルアミン水溶液 82 mg 及び
 酢酸 55 mg の CHCl₃ (2 ml) 溶液に、氷冷下水素化トリアセトキシ
 ホウ素ナトリウム 43 mg を加え、1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶
 液を加え、EtOAc にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂S
 O₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣
 15 をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60N、移動相: CHCl₃/Me
 OH = 10/1 ~ 2/1; v/v) により精製し、表題化合物 53 mg 得た。
 $[\alpha]_D^{25} = -67.1^\circ$ (c = 0.143, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 783 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.47 - 2.01 (m, 6 H), 2.16 - 2.47
 20 (m, 12 H), 2.75 - 2.92 (m, 3 H), 3.05 - 3.19 (m, 1 H), 3.26 - 3.37 (m,
 3 H), 3.52 - 3.68 (m, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.28 - 4.46 (m, 1 H), 4.69
 - 4.82 (m, 1 H), 6.64 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.93 (dd,
 J=8.94, 2.52 Hz, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H),
 7.21 - 7.24 (m, 1 H), 7.50 - 7.65 (m, 1 H), 7.83 - 7.87 (m, 1 H), 8.27
 25 - 8.38 (m, 1 H)

実施例 141 (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチ
 ルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニ
 ル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-

イル) - 4 - (2-ヒドロキシエトキシ) - N, N-ジメチル-L-プロリン
アミド (左旋性異性体) の合成

工程 141-1 (2S, 4R) - 4 - (2 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エトキシ) - 2 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピ

5 ロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

工程 139-1 と同様の操作により、tert-ブチル (2S, 4R) -
2 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 4 - ヒドロキシピロリジン-1-カル
ボキシレート 10.0 g 及び (2-ヨードエチル) - tert-ブチル-
ジメチルシリル 32.2 g を出発原料とし、表題化合物 5.50 g を得た。

10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.06 (s, 6 H), 0.85 - 0.91 (m, 9 H),
1.42 (d, J=10.99 Hz, 9 H), 1.94 - 2.30 (m, 3 H), 2.92 - 3.17 (m, 6 H),
3.45 - 3.59 (m, 2 H), 3.61 - 3.80 (m, 3 H), 4.13 - 4.29 (m, 1 H), 4.61
- 4.83 (m, 1 H)

15 工程 141-2 (2S, 4R) - 2 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] -
4 - (2-ヒドロキシエトキシ) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブ
チルの合成

工程 139-2 と同様の操作により、工程 141-1 で得られた化合物 5.
50 g を出発原料として、表題化合物 3.25 g を得た。

20 MS (ESI pos.) m/z : 303 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.20 - 1.80 (m, 9 H), 2.07 - 2.23
(m, 4 H), 2.94 - 3.16 (m, 6 H), 3.33 - 3.79 (m, 5 H), 4.13 - 4.32 (m,
1 H), 4.46 - 4.87 (m, 1 H)

25 工程 141-3 (4R) - 4 - (2-ヒドロキシエトキシ) - N, N-ジメ
チル-L-プロリンアミド トリフルオロアセタートの合成

工程 4-1 と同様の操作により、工程 141-2 で得られた化合物 3.2
4 g を出発原料とし、表題化合物 5.60 g (粗体) を得た。本化合物は精製
することなく次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 203 ($[M+H]^+$)

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.77 - 2.05 (m, 1 H), 2.22 - 2.46 (m, 1 H), 2.54 - 2.69 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.26 - 3.41 (m, 2 H), 3.41 - 3.54 (m, 2 H), 3.67 - 3.86 (m, 1 H), 4.13 - 4.82 (m, 2 H), 8.50 - 8.86 (m, 1 H), 9.70 - 9.96 (m, 1 H)

工程 1 4 1-4 (4 R) -1- [5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 4-2 と同様の操作により、工程 1 0 9-4 にて得られた化合物 4. 2 5 g 及び工程 1 4 1-3 で得られた化合物 5. 6 0 g を出発原料とし、表題化合物 1. 5 5 g 得た。

MS (ESI pos.) m/z : 488 ($[M+H]^+$), 510 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 486

15 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.79 - 1.93 (m, 4 H), 1.95 - 2.22 (m, 3 H), 2.24 - 2.89 (m, 9 H), 3.12 - 4.04 (m, 5 H), 4.21 - 4.45 (m, 1 H), 4.94 - 5.14 (m, 1 H), 6.62 - 6.77 (m, 1 H), 6.94 - 7.19 (m, 2 H), 7.76 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H), 7.89 - 8.14 (m, 1 H), 8.33 - 8.45 (m, 1 H), 20 8.35 - 8.47 (m, 1 H)

工程 1 4 1-5 (4 R) -1- (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 1 4 1-4 にて得られた化合物 7 5 0 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 4 9 1 mg を出発原料とし、表題化合物 4 9 mg (アモルファス) を

得た。 $[\alpha]_D^{25} = -11.3^\circ$ ($c = 0.150$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 756 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 778 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 754 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.64 - 2.12 (m, 2 H), 2.24 - 2.29 (m, 2H), 2.32 - 2.42 (m, 3 H), 2.76 - 2.90 (m, 3 H), 3.09 - 3.22 (m, 1 H), 3.36 - 3.42 (m, 3 H), 3.42 - 3.50 (m, 3 H), 3.51 - 3.68 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 4.34 - 4.55 (m, 1 H), 4.68 - 4.80 (m, 1 H), 6.63 - 6.68 (m, 1 H), 6.86 - 6.97 (m, 2 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 2 H), 7.53 - 7.62 (m, 1 H), 7.86 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H), 8.30 - 8.36 (m, 1 H)

実施例 142

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 141-5にて得られた化合物 200 mg 及び Et_3N 50 mg の CHCl_3 (2 ml) 溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド 34 mg を加え、室温で1時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、 EtOAc にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残液の CHCl_3 (2 ml) 溶液に 50% ジメチルアミン水溶液 (4.35 ml) を加え、密閉下 90°C で2時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、 EtOAc にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残液をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 N、移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 20/1 \sim 5/1$; v/v) により精製し、表題化合物 61 mg 得た。

$[\alpha]_D^{25} = -11.4^\circ$ ($c = 0.086$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 769 ($[M+H]^+$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.18 - 2.01 (m, 2 H), 2.16 - 2.48 (m, 15 H), 2.75 - 2.88 (m, 3 H), 3.03 - 3.18 (m, 1 H), 3.32 - 3.66 (m, 5 H), 3.89 (s, 3 H), 4.33 - 4.52 (m, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 6.64
5 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 6.92 (dd, $J=8.94$, 2.52 Hz, 1 H), 7.00 - 7.03 (m, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 1 H), 7.22 (dd, $J=8.48$, 2.52 Hz, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 1 H), 7.85 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H), 8.28 - 8.37 (m, 1 H)

10 実施例 143

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)
- 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4 -
(2-シアノエトキシ) - N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

15 工程 143-1 (2S, 4R) - 2 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] -
4 - (2-エトキシ-2-オキソエトキシ) ピロリジン-1-カルボン酸
tert-ブチルの合成

工程 139-1 と同様の操作により、tert-ブチル (2S, 4S) -
2 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 4 - ヒドロキシピロリジン-1-カ
20 ルボキシレート 20.0 g 及びプロモ酢酸エチル 25.9 g を出発原料と
し、表題化合物 12.3 g 得た。

MS (ESI pos.) m/z : 345 ($[M+H]^+$), 367 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.29 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.36 -
1.53 (m, 9 H), 1.89 - 2.50 (m, 2 H), 2.85 - 3.24 (m, 6 H), 3.47 - 3.87
25 (m, 2 H), 3.93 - 4.40 (m, 5 H), 4.64 - 4.88 (m, 1 H)

工程 143-2 (2S, 4R) - 2 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] -
4 - (2-ヒドロキシエトキシ) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブ
チルの合成

窒素気流下、工程 143-1 にて得られた化合物 2.00 g の THF (40 ml) 溶液に、 -40°C で LAH 360 mg を加え、 -10°C で 1 時間攪拌した。硫酸ナトリウム 10 水和物を加え、室温にて 1 時間攪拌した。不溶物をセライトにて濾別し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 2.02 g を得た。

5

工程 143-3 (2S, 4R)-4-(2-シアノエトキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

工程 143-2 にて得られた化合物 3.00 g 及び Et₃N 2.01 g の CHCl₃ (30 ml) 溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド 1.36 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、EtOAc にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣の MeCN (40 ml) 溶液に、シアニ化カリウム 2.58 g 及び、18-クラウン-6-エーテル 260 mg を加え、2 時間還流した。水を加え、EtOAc にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 N、移動相: EtOAc) により精製し、表題化合物 1.22 g 得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.41 (t, J=9.89 Hz, 9 H), 1.93 - 2.36 (m, 4 H), 2.86 - 3.22 (m, 6 H), 3.36 - 3.82 (m, 4 H), 4.53 (s, 1 H), 4.65 - 4.92 (m, 1 H)

工程 143-4 (4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-(2-シアノエトキシ)-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド

工程 42-2 と同手法により、工程 143-3 にて得られた化合物 1.20 g 及び工程 109-4 にて得られた化合物 1.24 g を出発原料として、表題化合物 725 mg 得た。

MS (ESI pos.) m/z : 497 ($[M+H]^+$), 519 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 495 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.86 – 2.22 (m, 2 H), 2.29 – 2.66 (m, 9 H), 2.71 – 2.90 (m, 3 H), 3.33 – 3.71 (m, 6 H), 4.34 – 4.57 (m, 1 H), 4.77 – 5.02 (m, 1 H), 6.64 – 6.82 (m, 2 H), 6.95 – 7.20 (m, 3 H), 7.71 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 7.99 – 8.12 (m, 1 H)

工程 1 4 3 – 5 (4 R) – 1 – (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-(2-シアノエトキシ)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 1 4 3 – 4 にて得られた化合物 7 2 0 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 5 0 6 mg を出発原料とし、表題化合物 7 2 0 mg (アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 751 ($[M+H]^+$), 773 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.30 – 1.40 (m, 2 H), 1.75 – 2.00 (m, 2 H), 2.24 – 2.30 (m, 3 H), 2.33 – 2.40 (m, 3 H), 2.43 – 2.52 (m, 3 H), 2.77 – 2.91 (m, 3 H), 3.07 – 3.16 (m, 1 H), 3.45 – 3.69 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.38 – 4.52 (m, 1 H), 4.75 – 4.92 (m, 1 H), 6.66 (d, $J=7.79$ Hz, 1 H), 6.92 – 6.95 (m, 2 H), 7.03 (dd, $J=8.25, 2.29$ Hz, 1 H), 7.08 – 7.17 (m, 1 H), 7.22 – 7.24 (m, 1 H), 7.52 – 7.61 (m, 1 H), 7.86 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H), 8.27 – 8.35 (m, 1 H)

25

実施例 1 4 4

(4 R) – 4 – (3-アミノ-3-オキシプロポキシ) – 1 – (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキシ-2, 3-ジ

ヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程143-5にて得られた化合物 300mgと12mol/L 塩酸の混合液を、50℃で4時間撹拌した。水を加え、EtOAcにて抽出し、有機層を飽和NaHCO₃水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60N、移動相: CHCl₃/MeOH=9/1; v/v) により精製し、表題化合物 50mg得た。

$[\alpha]_D^{25} = -80.0^\circ$ (c=0.111, CHCl₃)

10 MS (ESI pos.) m/z : 769 ([M+H]⁺), 791 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 767 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.37 - 1.53 (m, 1 H), 1.65 - 1.78 (m, 1 H), 1.81 - 2.13 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.34 - 2.44 (m, 6 H), 2.75 - 2.90 (m, 3 H), 3.13 - 3.27 (m, 1 H), 3.45 - 3.64 (m, 5 H), 3.90 (s, 3 H), 4.38 - 4.51 (m, 1 H), 4.72 - 4.86 (m, 1 H), 6.64 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.87 - 6.89 (m, 1 H), 6.94 (dd, J=9.17, 2.29 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J=8.71, 2.29 Hz, 1 H), 7.06 - 7.19 (m, 1 H), 7.24 (dd, J=8.71, 2.29 Hz, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 7.85 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 8.30 - 8.35 (m, 1 H)

20

実施例145

3-({ (3R, 5S) -1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピロリジン-3-イル}オキシ)プロパン酸の合成

工程143-5にて得られた化合物 100mgと12mol/L 塩酸の混合液を、80℃で2時間撹拌した。水を加え、EtOAcにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶

媒を減圧下留置した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60N、移動相：CHCl₃/MeOH=9/1~4/1；v/v）により精製し、表題化合物 10mgを得た。

MS (ESI pos.) m/z : 770([M+H]⁺), 792([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 768

5 (M-H)⁻

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.17 - 1.28 (m, 2 H), 1.72 - 1.80 (m, 1 H), 1.83 - 1.94 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.32 - 2.38 (m, 3 H), 2.41 - 2.52 (m, 3 H), 2.76 - 2.87 (m, 3 H), 3.03 - 3.11 (m, 1 H), 3.47 - 3.65 (m, 5 H), 3.86 - 3.89 (m, 2 H), 4.34 - 4.44 (m, 1 H), 4.70 - 4.79 (m, 1 H), 6.63 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.90 (dd, J=8.94, 2.52 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J=8.25, 1.83 Hz, 1 H), 7.05 - 7.14 (m, 1 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 1 H), 7.83 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 8.24 - 8.33 (m, 1 H)

15 実施例 146

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-(シアノメトキシ)-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 20 工程 146-1 : tert-ブチル (2S, 4R)-4-(シアノメトキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピロリジン-1-カルボキシレート の合成
- tert-ブチル (2S, 4R)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート 10.0g の THF (80ml) 溶液に NaH 1.54g を加えた。室温にて 10 分間撹拌した。反応液にプロモアセトニトリル (9.37ml) を加えた後、還流を 1 時間行なった。減圧下濃縮後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、移動相：EtOAc）により精製し、表題化合物 4.00g（茶色オイル状）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 320([M+Na]⁺)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.41 & 1.46 (each-s, 9 H), 2.03 - 2.42 (m, 2 H), 2.97 & 2.99 (each-s, 3H), 3.09 & 3.14 (each-s, 3 H), 3.51 - 3.83 (m, 2 H), 4.09 - 4.48 (m, 3 H), 4.62 - 4.86 (m, 1 H)

工程 1 4 6 - 2 : (4 R) - 4 - (シアノメトキシ) - N, N - ジメチル - L - プ

5 ロリンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 4 - 1 と同手法により、工程 1 4 6 - 1 で得られた化合物 4. 0 0 g を出発原料として、表題化合物 5. 0 0 g (粗体 茶色オイル状) を得た。本化合物は精製する事無く次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 198 ([M+H]⁺)

- 10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.96 - 2.18 (m, 1 H), 2.66 - 2.87 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 3.39 - 3.59 (m, 1 H), 3.80 - 4.64 (m, 4 H), 4.96 - 5.15 (m, 1 H)

工程 1 4 6 - 3 : (4 R) - 1 - [5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (シアノメトキシ) - N, N - ジメチル - L - プロリンアミドの合成

- 15 工程 4 - 2 と同手法により、工程 1 0 9 - 4 で得られる化合物 4. 0 0 g と工程 1 4 6 - 2 で得られた化合物 5. 0 0 g を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 6 6 0 m g (異性体 A : 無色固体)、9 0 0 m g (異性体 B : 無色アモルファス) 得た。

異性体 A : MS (ESI pos.) m/z : 505 ([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.94 - 2.00 (m, 1 H), 2.09 - 2.15 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 3.86 - 3.94 (m, 2 H), 4.12 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 4.20 - 4.24 (m, 1 H), 4.31 (d, J=16.0 Hz, 3 H), 6.70 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H)

異性体 B : MS (ESI pos.) m/z : 505 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2.03 - 2.25 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.63 - 2.88 (m, 3 H), 3.52 - 3.62 (m, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 4.09 - 4.62 (m, 5 H), 6.68 - 6.78 (m, 2 H), 6.94 - 7.14 (m, 4 H), 7.68 (s, 1 H)

5

工程 1 4 6 - 4 : (4 R) - 1 - (5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 1 - {[4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - (シアノメトキシ) - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

10

実施例 2 と同手法により、工程 1 4 6 - 3 で得られた化合物 (異性体 B) 9 0 0 m g を出発原料として、表題化合物 6 2 0 m g (無色アモルファス) を得た。

[α]_D²⁵ = - 1 4 5° (c = 0. 1 8 6, CHCl₃)

15 MS (ESI pos.) m/z : 737 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.27 - 4.89 (m, 20 H), 3.91 (s, 3 H), 6.66 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.93 - 6.96 (m, 1 H), 7.00 - 7.14 (m, 2 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.46 - 7.58 (m, 1 H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.26 - 8.36 (m, 1 H)

20

実施例 1 4 7

(4 R) - 4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ) - 1 - (5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 1 - {[4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

25

工程 1 4 6 - 4 で得られた化合物 2 5 0 m g に濃塩酸 (5 m l) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液にあげ、EtOAc にて抽出後、Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、移動相：CHCl₃/MeOH=18/1；v/v）により精製し、表題化合物 220mg（無色アモルファス）を得た。

$$[\alpha]_D^{25} = -16.2^\circ \quad (c=0.310, \text{CHCl}_3)$$

5 MS (ESI pos.) m/z : 755 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.41 - 4.95 (m, 20 H), 3.88 (s, 3 H), 6.39 - 6.49 (m, 1 H), 6.65 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.91 - 6.95 (m, 1 H), 7.00 - 7.16 (m, 2 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 1 H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.27 - 8.36 (m, 1 H)

10

実施例 148

{{(3R, 5S)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホンル]-2-オキシノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-5-

15 [(ジメチルアミノ)カルボニル]ピロリジノ-3-イル]オキシ}酢酸 (左旋性異性体) の合成

実施例 147 で得られた化合物 100mg に濃塩酸 (5ml) を加え、還流を 2 時間行った。放冷後、反応液を飽和 NaHCO₃ 水溶液にあげ、EtOAc にて抽出した後、Na₂SO₄ にて乾燥し、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧

20 下留去した。得られた残渣を分取用 TLC プレート (1mm、移動相：CHCl₃/MeOH=8/1；v/v) により精製し、表題化合物 20mg (薄黄色固体) を得た。

$$[\alpha]_D^{25} = -17.0^\circ \quad (c=0.074, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 756 ([M+H]⁺)

25 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.11 - 4.86 (m, 14 H), 2.26 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.66 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.86 - 6.96 (m, 2 H), 6.99 - 7.16 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 7.47 - 7.60 (m, 1 H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.24 - 8.35 (m, 1 H)

実施例 149

(4R)-4-(アリロキシ)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 5 工程 149-1: tert-ブチル (2S, 4R)-4-(アリロキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- tert-ブチル (2S, 4R)-2-[(ジメチルアミノ) カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート 9.6 g の THF (100 ml) 溶液に NaH 937 mg を加え、60℃にて1時間攪拌した。
- 10 室温へ戻した後、反応液にアリルヨーゾド 12.5 g を加え、還流を1時間行った。反応液に水を加え、EtOAc にて抽出後、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を Na₂SO₄ にて乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: CHCl₃/MeOH=18/1~9/1; v/v) により精製し、表題化合物 6.70 g (薄茶色オイル状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 229 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.37&1.42 (each-s, 9 H), 1.98 - 2.08 (m, 1 H), 2.13 - 2.24 (m, 1 H), 2.93&2.94 (each-s, 3 H), 3.04&3.09 (each-s, 3 H), 3.60 - 3.71 (m, 2 H), 3.88 - 4.03 (m, 2 H), 4.10 - 4.25 (m, 1 H), 4.63 - 4.79 (m, 1 H), 5.12 - 5.29 (m, 2 H), 5.81 - 5.93 (m, 1 H)

工程 149-2: (4R)-4-(アリロキシ)-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドトリフルオロ酢酸塩の合成

- 25 工程 4-1 と同手法により、工程 149-1 で得られた化合物 6.70 g を出発原料として、表題化合物 6.70 g (粗体 うす茶色オイル状) を得た。本化合物は精製する事無く次反応に用いた。

MS (ESI pos.) m/z : 129 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 2.60 - 2.69 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 3.37 - 3.46 (m, 1 H), 3.77 - 3.85 (m, 1 H), 3.91 - 4.09 (m, 2 H), 4.33 - 4.39 (m, 1 H), 5.06 - 5.14 (m, 1 H), 5.20 - 5.31 (m, 2 H), 5.78 - 5.89 (m, 1 H)

5

工程 1 4 9 - 3 : (4 R) - 4 - (アリルオキシ) - 1 - [5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドル - 3 - イル] - N, N - ジメチル - L - プロリンアミドの合成

工程 4 - 2 と同手法により、工程 1 0 9 - 4 で得られる化合物 6. 6 0 g、
10 (4 R) - 4 - (アリルオキシ) - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 6. 7 0 g を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 1. 0 g (異性体 A : 無色固体)、5. 1 g (異性体 B : 茶色アモルファス) 得た。

異性体 A : MS (ESI pos.) m/z : 484 ([M+H]⁺)

15 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.89 - 1.96 (m, 1 H), 2.02 - 2.09 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 3.39 - 3.44 (m, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 3.68 - 3.73 (m, 1 H), 3.80 - 3.86 (m, 1 H), 3.88 - 3.94 (m, 1 H), 4.04 - 4.09 (m, 1 H), 4.12 - 4.18 (m, 1 H), 5.10 - 5.15 (m, 1 H), 5.21 - 5.27 (m, 1 H), 5.85 - 5.94 (m, 1 H), 6.67 - 6.75 (m,
20 2 H), 6.82 - 6.86 (m, 1 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 8.20 - 8.26 (m, 1 H)

異性体 B : MS (ESI pos.) m/z : 484 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.83 - 4.98 (m, 11 H), 2.31 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 5.09 - 5.32 (m, 2 H), 5.80 - 5.95 (m, 1
25 H), 6.65 - 6.77 (m, 2 H), 6.96 - 7.14 (m, 3 H), 7.68 - 7.82 (m, 1 H), 8.01 - 8.19 (m, 1 H)

工程 1 4 9 - 4 : (4 R) - 4 - (アリルオキシ) - 1 - [5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イン

ドールー 3-イル]-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 149-3 で得られた化合物 (異性体 B)

5. 1 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンル

- 5 クロリド 593 mg を出発原料として、表題化合物 4.70 g (無色固体) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -15.1^\circ$ ($c = 0.332$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 738 ($[M+H]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.13 - 4.82 (m, 14 H), 2.16 (s, 3 H),
10 2.26 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.02 - 5.25 (m, 2 H), 5.71 - 5.84 (m, 1 H), 6.62 - 6.67 (m, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.90 - 6.94 (m, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.52 - 7.61 (m, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.21 - 8.36 (m, 1 H)

15 実施例 150

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-
-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホンル}-2-
オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-(2,3-ジヒ
ドロキシプロポキシ)-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (ジアステレオ

20 異性体混合物) の合成

工程 149-4 で得られた化合物 1.0 g の水 (2.8 ml)、MeCN
(7.8 ml) 溶液に 50% N-メチルモルホリン水溶液 (0.56 ml) 及
び四酸化オスミウム (4% 水溶液 0.43 ml) を加え、室温にて一晚攪拌
した。反応液に亜硫酸水素ナトリウム 82 mg を加え室温にて 1 時間攪拌した。

- 25 セライトろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、EtOAc にて抽出した。抽出液を Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 18/1$; v/v) により精製し、表題化合物 756 mg (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 772 ($[M+H]^+$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.17 - 4.89 (m, 19 H), 2.27 (s, 3 H),
2.37 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.59 - 6.70 (m, 1 H), 6.88 - 6.98 (m, 2
H), 6.96 - 7.06 (m, 1 H), 7.05 - 7.17 (m, 1 H), 7.18 - 7.31 (m, 1 H),
5 7.48 - 7.63 (m, 1 H), 7.85 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.26 - 8.41 (m, 1 H)

実施例 151

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-
{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オ
10 キソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-[3-(ジエチル
アミノ)プロポキシ]-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性
体) の合成

工程 151-1 : (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチル
フェニル)-1-
15 {4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スル
ホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4
-(3-ヒドロキシプロポキシ)-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合
成

工程 149-4 で得られた化合物 100 mg の THF (3 ml) 溶液に 0.
5 M 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン THF 溶液 (3.20 ml) を加
20 え、50℃にて3時間攪拌した。室温へ戻した後、3 mol/L 酢酸ナトリ
ウム水溶液、30%過酸化水素水 (0.32 ml)、水 (2 ml) を加え、そ
のまま 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、EtOAc にて抽出した後、飽
和食塩水にて洗浄した。有機層を Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別
し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用 TLC プレート (1 mm、
25 移動相 : $CHCl_3/MeOH=18/1$; v/v) により精製し、表題化合
物 65 mg (無色オイル状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 756 ($[M+H]^+$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.11 - 4.89 (m, 18 H), 2.27 (s, 3 H),
2.35 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.65 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.90 - 6.97 (m,

2 H), 6.99 - 7.04 (m, 1 H), 7.07 - 7.18 (m, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H),
7.51 - 7.64 (m, 1 H), 7.86 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.24 - 8.38 (m, 1 H)

工程 151-2 : 3-((3R, 5S)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ
5 -5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)
フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-
3-イル)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピロリジン-3-イル)オキ
シ)プロピル メタンスルホナートの合成

氷冷下、工程 151-1 で得られた化合物 3.20 g の CHCl_3 (30
10 ml) 溶液に Et_3N (0.57 ml) 加え、メタンスルホニルクロライド
(0.19 ml) を滴下した。室温にて 1 時間攪拌後した。反応液に飽和 NaHCO_3 水溶液を加え EtOAc にて抽出を行った。抽出液を Na_2SO_4 にて
乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。表題化合物 4.20
g (薄黄色オイル状) を得た。本化合物は精製する事無く次反応に用いた。
15 MS (ESI pos.) m/z : 834 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

工程 151-3 : (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチル
フェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スル
ホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4
20 -[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-N,N-ジメチル-L-プロリンアミ
ド (左旋性異性体) の合成

工程 151-2 で得られた化合物 1.00 g の CHCl_3 (5 ml) 溶液
にジエチルアミン 739 mg を加え、80℃にて 3 時間攪拌した。反応液に
飽和 NaHCO_3 水溶液を加え EtOAc にて抽出を行った。抽出液を Na_2
25 SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残
渣を分取用 TLC プレート (2 mm, 移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=8/$
1; v/v) により精製し、表題化合物 220 mg (無色アモルファス) を
得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -131^\circ$ ($c=0.208$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 811 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 0.91 - 4.83 (m, 34 H), 3.89 (s, 3 H),
6.60 - 6.67 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 1 H), 6.99 - 7.04
(m, 1 H), 7.07 - 7.15 (m, 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.51 - 7.63 (m,
5 1 H), 7.85 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.25 - 8.39 (m, 1 H)

実施例 152

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-
-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-
10 オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-{3-[エチル
(メチル)アミノ]プロポキシ}-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋
性異性体) の合成

工程 151-3 と同手法により、工程 151-2 で得られた化合物 1. 0
0 g、エチルメチルアミン 590 mg を出発原料とし、表題化合物 220
15 mg (薄黄色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -136^\circ$ ($c=0.284$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 797 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 3.88 (s, 3 H), 6.64 (d, $J=8.7$ Hz, 1
H), 6.86 (s, 1 H), 6.90 - 6.96 (m, 1 H), 6.98 - 7.06 (m, 1 H), 7.06 -
20 7.17 (m, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.51 - 7.65 (m, 1 H), 7.85 (d,
 $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.25 - 8.38 (m, 1 H)

実施例 153

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-
25 -[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-
オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル
-4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-L-プロリンアミド (左旋性
異性体) の合成

工程151-3と同手法により、工程151-2で得られた化合物 1.0 g、ピペリジン 850 mgを出発原料とし、表題化合物 300 mg（無色アモルファス）を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -136^\circ$ ($c=0.298$, CHCl_3)

5 MS (ESI pos.) m/z : 823 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.08 - 4.84 (m, 34 H), 3.87 (s, 3 H), 6.63 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.91 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.16 (m, 1 H), 7.21 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.70 (m, 1 H), 7.84 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.13 - 8.42 (m, 1 H)

10

実施例154

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-
-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-
オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル
15 -4-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]-L-プロリンア
ミド (左旋性異性体) の合成

工程151-3と同手法により、工程151-2で得られた化合物 1.0 g、1-メチルピペラジン 1.00 gを出発原料とし、表題化合物 300 mg（無色アモルファス）を得た。

20 $[\alpha]_D^{25} = -132^\circ$ ($c=0.232$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 838 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.09 - 4.84 (m, 25 H), 3.86 (s, 3 H), 6.63 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 1 H), 6.97 - 7.02 (m, 1 H), 7.03 - 7.16 (m, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 1 H), 7.45 - 7.66 (m, 1 H), 7.84 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.19 - 8.41 (m, 1 H)

25

実施例155

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-
-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニ

ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチル-4- (3-モルホリン-4-イルプロポキシ) - L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 141 と同様の操作により、工程 139-5 にて得られた化合物 15

- 5 0 mg 及びモルホリン 86 mg を出発原料とし、表題化合物 50 mg (アモルファス) を得た。

$$[\alpha]_D^{25} = -125^\circ \quad (c=0.407, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 825 ([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 823 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.14 - 1.30 (m, 1 H), 1.52 - 1.81
10 (m, 4 H), 1.81 - 1.93 (m, 1 H), 2.16 - 2.47 (m, 12 H), 2.80 (s, 3 H),
3.01 - 3.13 (m, 1 H), 3.20 - 3.35 (m, 3 H), 3.51 - 3.61 (m, 2 H), 3.65
(s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.26 - 4.41 (m, 1 H), 4.65 - 4.79 (m, 1 H),
6.62 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.90 (dd, J=9.17, 2.29 Hz, 1
H), 6.99 (dd, J=8.25, 2.29 Hz, 1 H), 7.04 - 7.13 (m, 1 H), 7.20 (dd,
15 J=8.71, 1.83 Hz, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 1 H), 7.83 (d, J=8.71 Hz, 1 H),
8.20 - 8.35 (m, 1 H)

実施例 156

- 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1-
20 { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジ
メチル-4-オキソ-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
工程 140-1 と同様の操作により、工程 103-3 にて得られた化合物 3.
00 g を出発原料として、表題化合物 2.57 g (アモルファス) を得た。

- 25 $[\alpha]_D^{25} = -136^\circ \quad (c=0.212, \text{CHCl}_3)$

MS (ESI pos.) m/z : 696 ([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 694 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.81 - 2.20 (m, 3 H), 2.29 (s, 3 H),
2.42 - 2.54 (m, 3 H), 2.56 - 2.74 (m, 1 H), 2.84 - 2.97 (m, 3 H), 3.50
- 3.73 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.67 - 4.86 (m, 1 H), 6.67 - 6.75 (m,

1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.91 (dd, J=8.71, 2.29 Hz, 1 H), 7.05 - 7.11 (m, 2 H), 7.28 (dd, J=9.17, 2.29 Hz, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 1 H), 7.88 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 8.16 - 8.33 (m, 1 H)

5 実施例 157

ベンジル (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-L-プロリナートの合成

10 工程 157-1: 2-ベンジル 1-tert-ブチル (2S,4R)-4-ヒドロキシピロリジニン-1,2-ジカルボキシラートの合成

(4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリンのDMF (80 ml) 溶液に NaHCO₃ 5.4 g、ベンジルプロマイド 11.1 g を加え 60℃ にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加え Et

15 OAc にて抽出を行った。抽出液を Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: ヘキサン/EtOAc = 1/1 ~ CHCl₃/MeOH = 8/1; v/v) により精製し、表題化合物 10.0 g (無色オイル状) を得た。

20 MS (ESI pos.) m/z : 344 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.31 - 1.50 (m, 9 H), 1.97 - 2.16 (m, 1 H), 2.18 - 2.43 (m, 1 H), 3.35 - 3.70 (m, 2 H), 4.36 - 4.58 (m, 2 H), 5.03 - 5.34 (m, 2 H), 7.29 - 7.41 (m, 5 H)

25 工程 157-2: ベンジル (4R)-4-ヒドロキシ-L-プロリナート 塩酸塩の合成

工程 157-1 で得られた化合物 10.0 g の EtOAc (49 ml) 溶液に 4 mol/L 塩酸/EtOAc 溶液 (39 ml) を加えた。室温にて 1

時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、結晶をEtOAcにて洗浄した。表題化合物 6.70 g (無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 322 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.97 - 2.31 (m, 2 H), 3.02 - 3.14 (m, 1 H), 3.30 - 3.46 (m, 1 H), 4.37 - 4.62 (m, 2 H), 5.20 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 5.28 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 7.32 - 7.50 (m, 5 H)

- 工程 157-3 : ベンジル (4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-L-プロリナートの合成

工程 4-2 と同手法により、工程 109-4 で得られる化合物 5.00 g、工程 157-2 で得られた化合物 6.7 g を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 0.30 g (異性体 A : 薄黄色アモルファス)、2.6 g (異性体 B : 薄黄色アモルファス) を得た。

- 15 異性体 A : MS (ESI pos.) m/z : 507 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.87 - 1.95 (m, 1 H), 2.15 - 2.23 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.95 - 3.00 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.57 - 3.66 (m, 2 H), 4.29 - 4.34 (m, 1 H), 4.69 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 4.91 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 6.69 - 6.73 (m, 2 H), 6.89 - 6.92 (m, 1 H), 7.01 - 7.09 (m, 2 H), 7.20 - 7.24 (m, 2 H), 7.27 - 7.38 (m, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H)

異性体 B : MS (ESI pos.) m/z : 507 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.49 - 5.04 (m, 8 H), 2.26 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 6.60 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.99 - 7.11 (m, 3 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.27 - 7.38 (m, 3 H), 7.65 (s, 1 H), 8.40 - 8.62 (m, 1 H)

工程 157-4 : ベンジル (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フ

エニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-L-プロリナートの合成

- 実施例2と同手法により、工程157-3で得られた化合物(異性体B) 2.6 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 1.79 gを出発原料として、表題化合物 2.8 g(無色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 761([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.85 - 5.05 (m, 14 H), 3.87 (s, 3 H), 6.64 - 6.68 (m, 1 H), 6.84 - 6.87 (m, 1 H), 6.91 - 6.94 (m, 1 H), 6.98 - 7.01 (m, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 7.14 - 7.18 (m, 2 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 3 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H)

実施例158

- 15 (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン(左旋性異性体)の合成

- 工程157-4で得られた化合物 2.8 gのEtOAc (50 ml)溶液に10%パラジウム-炭素 700 mgを加え、水素雰囲気下室温にて8時間攪拌した。セライトろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、移動相:n-ヘキサン/EtOAc=1/1~CHCl₃/MeOH=9/1; v/v)により精製し、表題化合物 620 mg(無色アモルファス)を得た。

- 25 $[\alpha]_D^{25} = -15.1^\circ$ (c=0.280, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 671([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.82 - 1.98 (m, 1 H), 2.08 - 2.15 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.23 - 2.36 (m, 1 H), 3.15 - 3.23 (m, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.25 - 4.30 (m, 1 H), 4.34 - 4.42 (m, 1 H),

6.70 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.91 - 6.98 (m, 1 H), 7.00 - 7.06 (m, 1 H), 7.24 - 7.36 (m, 3 H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

5 実施例 159

5-クロロ-3-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピロリジン-1-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフエニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋性

10 異性体) の合成

実施例 158 で得られた化合物 100mg の DMF (1.0ml) に HO B t · H₂O 46mg、EDC · HCl 57mg、1-メチルピペラジン 30mg を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を注ぎ、EtOAc にて抽出した。抽出液を Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (クロマトレックス NH、移動相: EtOAc ~ CHCl₃ / MeOH = 8 / 1 ; v / v) により精製し、表題化合物 100mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -16.8^\circ$ (c=0.240, CHCl₃)

20 MS (ESI pos.) m/z : 753 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.26 - 4.89 (m, 23 H), 3.86 (s, 3 H), 6.63 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.88 - 6.94 (m, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 7.03 - 7.15 (m, 1 H), 7.17 - 7.26 (m, 1 H), 7.48 - 7.73 (m, 1 H), 7.84 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.27 - 8.37 (m, 1 H)

25

実施例 160

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフエニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N-[2-(ジメチ

ルアミノ)エチル]-4-ヒドロキシ-N-メチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 159 と同手法により、実施例 158 で得られた化合物 100 mg、N, N, N'-トリメチル-エタン-1, 2-ジアミン 30 mg を出発原料とし、

- 5 表題化合物 70 mg (無色アモルファス) を得た。

$$[\alpha]_D^{25} = -19.2^\circ \quad (c = 0.192, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 755 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.21 - 4.75 (m, 25 H), 3.87 (s, 3 H), 6.60 - 6.70 (m, 1 H), 6.80 - 7.24 (m, 5 H), 7.50 - 7.67 (m, 1 H), 7.86

- 10 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.22 - 8.37 (m, 1 H)

実施例 161

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-
-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-
15 オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-
N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-L-プロリンアミド (左旋性異性体)
の合成

実施例 159 と同手法により、実施例 158 で得られた化合物 100 mg、
ジエタノールアミン 32 mg を出発原料とし、表題化合物 15 mg (無色

- 20 アモルファス) を得た。

$$[\alpha]_D^{25} = -17.1^\circ \quad (c = 0.086, \text{CHCl}_3)$$

MS (FAB pos.) m/z : 758 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.51 - 4.48 (m, 17 H), 2.27 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.91 - 6.97 (m, 25
25 1 H), 6.99 - 7.09 (m, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.53 - 7.65 (m, 1 H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=8.4 Hz, 1 H)

実施例 162

tert-ブチル {1-[(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-L-プロリン]アゼチジン-3-イル}カルバマー

5 トの合成

実施例159と同手法により、実施例158で得られた化合物 200mg、アゼチジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステル 103mgを出発原料とし、表題化合物 114mg (無色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 825 ([M+H]⁺)

- 10 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.11 - 4.84 (m, 24 H), 3.88 (s, 3 H), 6.68 - 6.75 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.90 - 6.96 (m, 1 H), 7.06 - 7.17 (m, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.62 - 7.76 (m, 1 H), 7.88 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

15 実施例163

3-[(2S,4R)-2-[(3-アミノアゼチジン-1-イル)カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋性

20 異性体) の合成

実施例162で得られた化合物 200mgに濃塩酸を加え、室温にて30分間攪拌した。飽和NaHCO₃にあげ、EtOAcにて抽出を行った。抽出液をNa₂SO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。

表題化合物 144mg (無色アモルファス)を得た。

- 25 $[\alpha]_D^{25} = -16.2^\circ$ (c=0.250, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 725 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.10 - 4.64 (m, 17 H), 3.89 (s, 3 H), 6.70 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.91 - 6.96 (m, 1 H), 7.04 -

7.14 (m, 2 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 7.64 - 7.76 (m, 1 H), 7.85 - 7.91 (m, 1 H), 8.31 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

実施例 164

- 5 5-クロロ-3-((2S, 4R)-2-([3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]カルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-([4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋性異性体) の合成

- 10 実施例 163 で得られた化合物 100 mg、3.7%ホルマリン (2 ml) 及びギ酸 (1 ml) の混合液を 80℃にて 4 時間攪拌した。反応液を飽和 NaHCO₃ 水溶液にかけ、EtOAc にて抽出を行った。抽出液を Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用 TLC プレート (2 mm、移動相: CHCl₃/MeOH=8/1; v/v) により精製し、表題化合物 103 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -173^\circ$ (c=0.198, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 753 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.17 - 4.74 (m, 23 H), 3.87 (s, 3 H), 6.64 - 6.72 (m, 1 H), 6.82 - 6.87 (m, 1 H), 6.90 - 6.94 (m, 1 H), 7.00 - 7.16 (m, 2 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.57 - 7.69 (m, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 1 H)

実施例 165

- 3-[(2S, 4R)-2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-([4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋性異性体) の合成

工程165-1: 3-[(2S, 4R) -2-(アゼチジン-1-イルカルボニル) -4-ヒドロキシピロリジン-1-イル] -5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン-2-オンの合成

- 5 工程28-2と同手法により、工程109-4で得られる化合物 30.0 gと (3R, 5S) -5-(アゼチジン-1-イルカルボニル) ピロリジン-3-オール トリフルオロ酢酸塩 (3.72 mmol) から、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 130 mg (異性体A: 褐色アモルファス)、508 mg (異性体B: 淡赤色アモルファス) を得た。
- 10 異性体A: MS (ESI pos.) m/z : 456($[M+H]^+$), 478($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 454($[M-H]^-$)
- 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.83 - 1.90 (m, 1 H) 1.97 - 2.24 (m, 3 H) 2.29 - 2.35 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 3.36 - 3.45 (m, 1 H) 3.52 - 3.55 (m, 2 H) 3.56 (s, 3 H) 3.61 - 3.67 (m, 1 H) 3.77 - 3.82 (m, 3 H)
- 15 4.05 - 4.13 (m, 1 H) 4.30 - 4.33 (m, 1 H) 6.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.06 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.17 - 8.29 (m, 1 H)
- 異性体B: MS (ESI pos.) m/z : 456($[M+H]^+$), 478($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 454($[M-H]^-$)
- 20 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.81 - 2.69 (m, 6 H) 2.39 (s, 3 H) 2.99 - 3.44 (m, 2 H) 3.54 - 3.67 (m, 3 H) 3.73 - 3.91 (m, 3 H) 4.39 - 4.57 (m, 1 H) 4.58 - 4.66 (m, 1 H) 6.71 - 6.80 (m, 2 H) 7.03 - 7.18 (m, 3 H) 7.76 (s, 1 H) 8.78 (brs, 1 H)
- 25 工程165-2: 3-[(2S, 4R) -2-(アゼチジン-1-イルカルボニル) -4-ヒドロキシピロリジン-1-イル] -5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン-2-オンの合成

実施例 2 と同手法により、工程 160-1 で得られた化合物 (異性体 B) 496 mg を出発原料とし表題化合物 383 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -17.9^\circ$ ($c = 0.131$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 710 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 732 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

5 708 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.58 - 1.85 (m, 4 H) 1.87 - 2.05 (m, 2 H) 2.38 (s, 3 H) 2.70 - 2.88 (m, 1 H) 2.99 - 3.16 (m, 1 H) 3.59 (brs, 3 H) 3.70 - 3.76 (m, 1 H) 3.76 - 3.83 (m, 1 H) 3.85 - 3.94 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 4.24 - 4.34 (m, 1 H) 4.55 - 4.62 (m, 1 H) 6.69 (d, $J=8.3$ 10 Hz, 1 H) 6.84 - 6.87 (m, 1 H) 6.92 (dd, $J=9.2, 2.3$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=6.9$ Hz, 1 H) 7.12 (brs, 1 H) 7.23 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.87 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 8.29 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H)

実施例 166

15 (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-1-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 103-2 で得られる化合物 (異性体 B)

20 150 mg、2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 100 mg を出発原料として、表題化合物 111 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -27.3^\circ$ ($c = 0.415$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 668 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 690 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

25 666 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.16 - 2.15 (m, 7 H), 2.28 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.57 - 3.35 (m, 4 H), 3.58 (s, 2 H), 4.53 - 4.83 (m, 2 H), 6.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.03 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.09 - 7.20 (m, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 1 H), 7.41 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.50 (t,

J=7.8 Hz, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 1 H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=6.4 Hz, 1 H)

実施例 167

- 5 (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 2-オキソ-1- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 103-2 で得られた化合物 (異性体 B)

- 10 100 mg、4- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 65 mg を出発原料として、表題化合物 70 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -15.4^\circ$ ($c = 0.272$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 668 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 690 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

- 15 666 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.86 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 2.16 - 3.94 (m, 15 H), 4.53 - 4.89 (m, 2 H), 6.63 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.00 - 7.14 (m, 2 H), 7.22 - 7.31 (m, 1 H), 7.39 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.49 - 7.98 (m, 2 H), 8.31 (s, 2 H)

20

実施例 168

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 2-オキソ-1- { [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 103-2 で得られた化合物 (異性体 B)

150 mg、3- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 100 mg を出発原料として、表題化合物 117 mg (無色アモルファス) を得た。

$$[\alpha]_D^{25} = -14.3^\circ \quad (c = 0.270, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 668 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 690 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

666 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.35 - 1.95 (m, 4 H), 2.23 - 2.36

- 5 (m, 3 H), 2.39 - 2.52 (m, 3 H), 2.54 - 3.58 (m, 8 H), 4.40 - 4.98 (m, 2 H), 6.55 - 6.72 (m, 1 H), 6.93 - 7.16 (m, 2 H), 7.19 - 7.34 (m, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 1 H), 7.58 - 7.68 (m, 1 H), 7.70 - 7.89 (m, 1 H), 8.00 - 8.34 (m, 2 H)

10 実施例 169

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルビリジシン-3-イル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド

15 の合成

工程 169-1 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-メチルビリジシン-3-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋性異性体) の合成

- 20 窒素気流下、ドライアイス-アセトン冷却下 THF (150 ml) に *tert*-ブチルリチウム (64.0 ml ; 1.42 mol/L *n*-ペンタン溶液) を加えた後、メシチルブロミド (6.57 ml) を2分間かけて滴下した。同条件下1時間撹拌した。2-メトキシ-5-メチルビリジシン 4.07 g を3分間かけて滴下した後、氷冷下1時間、室温にて30分間撹拌した。再びドライアイス-アセトン冷却し、5-クロロイサチン 3.00 g の THF (75 ml) 懸濁液を2分間かけて滴下した後室温まで昇温させ、18時間撹拌した。反応液に飽和 NH_4Cl 水溶液、EtOAc を加えた後分液し、水層を EtOAc にて抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{O}$

H=9.7/3/0.3; v/v/v) にて精製し、表題化合物 2.05 g (黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 305([M+H]⁺), 327([M+Na]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 2.27 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 6.76
5 - 6.77 (m, 1 H), 6.79 - 6.81 (m, 1 H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.21
(dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.95 (d, J=1.8 Hz, 1 H),
10.49 (s, 1 H)

工程 169-2: (4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メ
10 チルピリジニ-3-イル)-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インド
ール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの
合成

工程 28-2 と同手法により、工程 169-1 で得られた化合物 2.00
g と (4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド ト
15 リフルオロ酢酸塩 (6.89 mmol) から、表題化合物の 2 種のジアステレ
オ異性体をそれぞれ 500 mg (異性体 A: 無色アモルファス)、600 mg
(異性体 B: 無色アモルファス) を得た。

異性体 A: MS (ESI pos.) m/z : 467([M+Na]⁺)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.77 - 1.98 (m, 1 H), 2.00 - 2.21 (m,
20 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.93 - 3.08 (m, 1
H), 3.59 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 3.65 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.87 - 4.08
(m, 1 H), 4.30 - 4.44 (m, 1 H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.94 (d,
J=2.2 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=1.8 Hz, 1 H),
8.25 (s, 1 H), 8.31 - 8.44 (m, 1 H)

25 異性体 B: MS (ESI pos.) m/z : 467([M+Na]⁺)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.82 - 2.20 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H),
2.39 - 2.50 (m, 1 H), 2.53 - 2.68 (m, 4 H), 2.75 (s, 3 H), 3.37 - 3.53
(m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.54 - 4.70 (m, 1 H), 4.80 - 4.96 (m, 1 H),
6.76 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=8.4, 2.2

H_z, 1 H), 7.89 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H)

5 工程169-3: 1-メトキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンの合成

3-メトキシフェノール 5.00 g、2, 2, 2-トリフルオロエチルエー
 ジド 10.0 g及び炭酸セシウム 20.0 gのDMF (15 ml)懸濁
 液を、80℃で2時間攪拌した。水を加え、Et₂Oにて抽出し、有機層を飽
 和食塩水にて洗浄した後、MgSO₄にて乾燥、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧
 10 下留去し、表題化合物6.60 g得た。

MS (CI+ pos.) m/z : 207 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.75 - 3.85 (m, 3 H), 4.33 (q,
 J=8.35 Hz, 2 H), 6.44 - 6.70 (m, 3 H), 7.07 - 7.32 (m, 1 H)

15 工程169-4: 塩化 4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンスルホニルの合成

工程169-4で得られた化合物 5.00 gの四塩化炭素 (25 ml) 溶
 液に、氷冷下、トリメチルシリルクロロスルホネート 4.58 gを30分間
 かけて滴下した。室温で30分間攪拌後、水を加え、CHCl₃で抽出した。
 20 水層をセライト濾過し、濾液を2mol/L KOH水溶液にて中和し (PH
 =9)、溶媒を減圧下留去して、6.10 gを得た。得られた残渣にオキシ塩
 化リン (30 ml)を加え、外温100℃にて1時間攪拌した。氷水にあげ、
 Et₂Oにて抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄した後、MgSO₄
 にて乾燥、乾燥剤を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラ
 25 ムクロマトグラフィー (シリカゲル60N、移動相: EtOAc/n-ヘキサン
 =1/10~1/4; v/v)にて精製し、表題化合物4-メトキシ-2-
 (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンスルホニル クロリドを
 444 mg及び2-メトキシ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)
 ベンゼンスルホニル クロリド 641 mgを得た。

4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンスルホン
ニル クロリド

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.92 (s, 3 H), 4.54 (q, J=7.91 Hz, 2 H), 6.54 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 6.67 (dd, J=9.01, 2.42 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=9.23 Hz, 1 H)

2-メトキシ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンスルホン
ニル クロリド

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 4.05 (s, 3 H), 4.45 (q, J=7.76 Hz, 2 H), 6.57 (dd, J=9.01, 2.42 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.79 Hz, 1 H)

工程169-5 : (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] スルホン} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシー-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例2と同様の操作により、工程169-3にて得られた化合物 (異性体 B) 200 mg、工程169-5にて得られた4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンスルホンニル クロリド 150 mgを出発

原料とし、表題化合物 182 mg (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -195^\circ$ (c=0.427, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 713([M+H]⁺), 735([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

711([M-H]⁻)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.40 - 1.65 (m, 2H), 1.81 - 1.94 (m, 2H), 1.95 - 2.09 (m, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 3.76 - 3.88 (s, 8 H), 6.41 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J=9.23, 2.20 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 1 H), 7.84 - 7.96 (m, 3 H), 8.26 (d, J=9.23 Hz, 1 H)

実施例 170

(4R) - 1 - [5-クロロ-1- { [2- (ジフルオロメトキシ) - 4-メトキシフェニル] スルホニル} - 3- (2-メトキシピリジン-3-イル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 170-1 1- (ジフルオロメトキシ) - 3-メトキシベンゼンの合成
3-ジフルオロメトキシフェノール 2.00 g 及び K_2CO_3 2.60 g の DMF (10 ml) 懸濁液に氷冷下、メチルヨード 2.67 g を室温で 2 時間攪拌した。水を加え、 Et_2O にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、 $MgSO_4$ にて乾燥し、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 46.0 g (粗体) 得た。

MS (CI+ pos.) m/z : 175 ($[M+H]^+$), MS (EI+ pos.) m/z : 174 ($[M]^+$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 3.80 (s, 3 H), 6.50 (t, $J=74.05$ Hz, 1 H), 6.66 (t, $J=2.52$ Hz, 1 H), 6.70 (dd, $J=8.48, 2.06$ Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J=8.25, 3.21$ Hz, 1 H), 7.25 (t, $J=8.25$ Hz, 1 H)

工程 170-2 2- (ジフルオロメトキシ) - 4-メトキシベンゼンスルホニル クロリドと 4- (ジフルオロメトキシ) - 2-メトキシベンゼンスルホニル クロリドの混合物の合成

工程 G1-2 と同様の操作により、工程 170-1 で得られた化合物 600 mg を出発原料とし、表題化合物の混合物 300 mg を得た。

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 3.92 (s, 3 H), 6.66 (t, 1 H), 6.83 - 6.87 (m, 1 H), 6.88 - 6.92 (m, 1 H), 7.98 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H)

工程 170-3 (4R) - 1 - [5-クロロ-1- { [2- (ジフルオロメトキシ) - 4-メトキシフェニル] スルホニル} - 3- (2-メトキシピリジン-3-イル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、WO2005030755 号パンフレットの実施例 5 に記載の化合物 (4R) - 1 - [5-クロロ-3-(2-メトキシビリジニ-3-イル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 65 mg 及び工程 170-2 にて得られた化合物 40 mg を出発原料とし、表題化合物 51 mg (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -23.3^\circ$ ($c = 0.080$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 667 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 689 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 665 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.61 (s, 2 H), 1.82 - 1.99 (m, 1 H), 2.27 - 2.40 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.72 - 2.80 (m, 3 H), 3.19 - 3.35 (m, 1 H), 3.59 - 3.83 (m, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.38 - 4.83 (m, 2 H), 6.20 - 7.08 (m, 5 H), 7.23 - 7.34 (m, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.79$ Hz, 1 H), 8.07 (dd, $J = 4.83, 2.20$ Hz, 1 H), 8.12 - 8.20 (m, 1 H), 8.30 (d, $J = 9.23$ Hz, 1 H)

実施例 171

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 103-2 にて得られた化合物 (異性体 B) 141 mg、4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 102 mg を出発原料として、表題化合物 166 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{29} = -20.8^\circ$ ($c = 0.104$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 712 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 734 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 710 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.62 - 1.72 (m, 2 H) 1.95 - 2.06 (m, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.82 (s, 3 H) 2.99 - 3.09 (m, 1 H) 3.61 - 3.69 (m, 1 H) 3.65 (brs, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.22 - 4.30 (m, 1 H) 4.40 - 4.48 (m, 1 H) 4.66 - 4.73 (m, 1 H) 4.75 (d, J=9.6 Hz, 1 H) 5 6.39 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 6.70 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H) 6.99 - 7.03 (m, 1 H) 7.07 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 1 H) 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

10 実施例 172

(4R) - 1 - {5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルピリジニ-3-イル)-2-オキソ-1-[(2, 4, 5-トリメトキシフェニル) スルホニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

15 工程 172-1 : 塩化 2, 4, 5-トリメトキシベンゼンスルホニルの合成

- 1, 3, 4-トリメトキシベンゼン 10.0 g の CHCl₃ (100 ml) 溶液に、氷冷下、クロロスルホン酸 6.90 g を 10 分間かけて滴下した。室温で 2 時間攪拌後、氷水に注ぎ CHCl₃ で抽出した。水層をセライト 20 濾過し、濾液を 2 mol/L KOH 水溶液にて中和し (pH=9)、溶媒を減圧下留去して、7.81 g を得た。得られた残渣にオキシ塩化リン (30 ml) を加え、外温 100℃にて 1 時間攪拌した。氷水にあげ、Et₂O にて抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄した後、MgSO₄ にて乾燥し、乾燥剤を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60N、移動相: EtOAc/n-ヘキサン=1/10 ~ 1/2; v/v) にて精製し、表題化合物 1.80 g を得た。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.88 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 6.58 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H)

工程 172-2: (4R)-1-{5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1-[(2, 4, 5-トリメトキシフェニル) スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル}-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 169-2 で得られる化合物 (異性体 B) 100 mg、2, 4, 5-トリメトキシベンゼンスルホニル クロリド 66.0 mg を出発原料として、表題化合物 65.0 mg (淡黄色アモルファス) を得た。

10 $[\alpha]_D^{25} = -16.6^\circ$ ($c = 0.202$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 675 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 697 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.37 - 3.99 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.81 (s, 3 H), 3.06 - 3.19 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.54 - 4.63 (m, 1 H), 15 4.75 - 4.83 (m, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 7.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.79 - 7.97 (m, 3 H)

実施例 173

(4R)-1-{5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1-[(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル}-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 173-1 塩化 2, 3, 4-トリメトキシベンゼンスルホニルの合成

1, 2, 3-トリメトキシベンゼン 10.0 g の CHCl_3 (100 ml) 溶液に、氷冷下、クロロスルホン酸 6.90 g を 10 分間かけて滴下した。室温で 2 時間攪拌後、氷水に注ぎ CHCl_3 で抽出した。水層をセライト濾過し、濾液を 2 mol/L KOH 水溶液にて中和し ($\text{pH} = 9$)、溶媒を減圧下留去して、1.40 g を得た。得られた残渣にオキシ塩化リン (7 ml) を加え、外温 100℃にて 1 時間攪拌した。氷水にあげ、 Et_2O にて抽

出し、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄した後、 $MgSO_4$ にて乾燥し、乾燥剤を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル60N、移動相： $EtOAc/n$ -ヘキサン=1/10～1/4； v/v ）にて精製し、表題化合物 450mgを得た。

- 5 MS (CI+ pos.) m/z : 267 ($[M+H]^+$), MS (EI+ pos.) m/z : 266 ($[M]^+$)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 3.92 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.14 (s, 3 H), 6.74 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H)

- 10 工程173-2 : (4R)-1-{5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1-[(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル}-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド（左旋性異性体）の合成

- 15 実施例2と同様の操作により、工程169-3にて得られた化合物 150mg、工程173-1にて得られた化合物 108mgを出発原料とし、表題化合物 69mg（アモルファス）を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -163^\circ$ ($c=0.280$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 675 ($[M+H]^+$), 697 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 673 ($[M-H]^-$)

- 20 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.35 - 2.18 (m, 5 H), 2.23 - 2.28 (m, 3 H), 2.47 - 2.52 (m, 3 H), 2.81 - 2.87 (m, 3 H), 3.71 - 3.78 (m, 3 H), 3.82 - 3.87 (m, 3 H), 3.92 - 3.97 (m, 3 H), 3.96 - 4.02 (m, 3 H), 4.41 - 4.92 (m, 2 H), 6.81 (d, $J=9.23$ Hz, 1 H), 7.04 - 7.15 (m, 1 H), 7.17 - 7.36 (m, 2 H), 7.71 - 8.05 (m, 3 H)

25

実施例174

(4R)-1-{5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1-[(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)スル

ホニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキ
シー-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 169-3 にて得られた化合物 150 m
g 及び W02004/026292 号パンフレットの製造法 89 に記載の化合物: (2, 4,

5 6-トリメトキシフェニル) スルホニル クロリド 108 mg を出発原料と
し、表題化合物 142 mg (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -148^\circ$ ($c = 0.317$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 675($[\text{M}+\text{H}]^+$), 697($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

673($[\text{M}-\text{H}]^-$)

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.75 - 1.89 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H),
2.23 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 3.08 - 3.24 (m, 1 H),
3.79 (s, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.31 - 4.98 (m, 2 H),
6.11 (s, 2 H), 7.12 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.31 (m, 2 H), 7.82 -
7.95 (m, 2 H)

15

実施例 175

(4R) - 1 - {5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)
- 2-オキソ-1-[(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) スルホニル] -
2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシー-N, N
20 -ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の手法により、工程 103-2 で得られる化合物 (異性体
B) 200 mg、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホニル クロリド
132 mg を出発原料として、表題化合物 34 mg (淡黄色アモルファス)
を得た。

25 $[\alpha]_D^{25} = -130^\circ$ ($c = 0.171$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 674($[\text{M}+\text{H}]^+$), 696($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.45 - 1.53 (m, 1 H), 1.77 (dd,
 $J=11.7, 6.2$ Hz, 1 H), 1.92 - 2.00 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.36 (s, 3
H), 2.84 (s, 3 H), 3.08 - 3.14 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.73 - 3.89 (m,

1 H), 3.77 (s, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 4.66 - 4.73 (m, 1 H), 4.90 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 6.09 (s, 2 H), 6.64 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.54 - 7.56 (m, 1 H), 7.83 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

5

実施例 176

(4R) - 1 - {5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフエニル)-2-オキソ-1-[(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) スルホニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

10

実施例 2 と同様な手法により、工程 103-2 で得られる化合物 (異性体 B) 200 mg、2, 3, 4-トリメトキシベンゼンスルホニル クロリド 132 mg を出発原料として、表題化合物 122 mg (淡黄色アモルファス) を得た。

15

$[\alpha]_D^{25} = -186^\circ$ (c=0.266, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 674([M+H]⁺), 696([M+Na]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.50 - 1.70 (m, 1 H), 1.82 - 1.88 (m, 1 H), 2.10 - 2.22 (m, 1 H), 2.23 - 2.63 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 3.13 - 3.22 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.56 - 4.65 (m, 1 H), 4.82 - 4.89 (m, 1 H), 6.66 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.78 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.00 - 7.03 (m, 1 H), 7.15 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

20

25 実施例 177

(4R) - 1 - {5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフエニル)-2-オキソ-1-[(2, 4, 5-トリメトキシフェニル) スルホニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様な手法により、工程 103-2 で得られる化合物 (異性体 B) 150 mg、2, 4, 5-トリメトキシベンゼンスルホニル クロリド 98.5 mg を出発原料として、表題化合物 64 mg (淡黄色アモルファス) を得た。

$$5 \quad [\alpha]_D^{25} = -185^\circ \quad (c=0.312, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 674 ($[M+H]^+$), 696 ($[M+Na]^+$)

$$^1\text{H-NMR} \quad (600 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3) \quad \delta \quad (\text{ppm}) : 1.20 - 3.99 \text{ (m, 4 H)}, 2.25 \text{ (s, 3 H)}, 2.36 \text{ (s, 3 H)}, 2.82 \text{ (s, 3 H)}, 3.03 - 3.12 \text{ (m, 1 H)}, 3.64 \text{ (s, 3 H)}, 3.66 \text{ (s, 3 H)}, 3.90 \text{ (s, 3 H)}, 3.93 \text{ (s, 3 H)}, 4.62 - 4.69 \text{ (m, 1 H)}, 4.78 - 4.84 \text{ (m, 1 H)}, 6.46 \text{ (s, 1 H)}, 6.66 \text{ (d, } J=8.3 \text{ Hz, 1 H)}, 7.00 - 7.02 \text{ (m, 1 H)}, 7.13 \text{ (s, 1 H)}, 7.22 - 7.26 \text{ (m, 1 H)}, 7.56 \text{ (s, 1 H)}, 7.66 \text{ (s, 1 H)}, 7.87 \text{ (d, } J=8.7 \text{ Hz, 1 H)}$$

実施例 178

- 15 (2S) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 1 - [(2, 4-ジチルチオ-フェニル) スルホニル] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、W001/98295, preparation 3.49 (isomer B) に記載

- 20 の化合物 : (2S) - 1 - [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - N, N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド 500 mg、2, 4-ジメチルチオベンゼンスルホニル クロリド 374 mg を出発原料として、表題化合物 322 mg (無色アモルファス) を得た。

$$25 \quad [\alpha]_D^{25} = -177^\circ \quad (c=0.115, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 682 ($[M+Na]^+$), 660 ($[M+H]^+$)

$$^1\text{H-NMR} \quad (300 \text{ MHz}, \text{DMSO-d}_6) \quad \delta \quad (\text{ppm}) : 1.02 - 4.23 \text{ (m, 21 H)}, 3.32 \text{ (s, 3 H)}, 6.77 \text{ (d, } J=2.0 \text{ Hz, 2 H)}, 7.03 - 7.13 \text{ (m, 1 H)}, 7.17 \text{ (s, 1 H)}, 7.22 -$$

7.33 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.83 - 7.97 (m, 2 H), 8.12 (d, J=8.5 Hz, 1 H)

実施例 179

- 5 (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - { [4-(メチルチオ) - 2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 10 工程 179-1 1-(メチルチオ)-3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンの合成

工程 170-1 と同様の操作により、3-(トリフルオロメトキシ) チオフェノール 2.50 g を出発原料とし、表題化合物 2.35 g を得た。

MS (CI+ pos.) m/z : 209 ([M+H]⁺)

- 15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 2.49 (s, 3 H) 6.93 - 7.02 (m, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.12 - 7.20 (m, 1 H) 7.30 (t, J=7.91 Hz, 1 H)

- 20 工程 179-2 4-(メチルチオ)-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド及び 2-(メチルチオ)-4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリドの合成

- 工程 179-1 にて得られた化合物 1.00 g の CHCl₃ (10 ml) 溶液に、氷冷下、クロスルホン酸 3.36 g の CHCl₃ (10 ml) を 30 分間かけて滴下した。室温で 1 時間攪拌後、氷水に注ぎ CHCl₃ で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した後、Mg SO₄ にて乾燥し、乾燥剤を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 N、移動相: EtOAc / n-ヘキサン = 1/10 ~ 1/5 ; v/v) にて精製し、4-(メチルチオ)-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド (179-2 -

a) 340 mg、2-(メチルチオ)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン
スルホン クロリド (179-2-b) 212 mg を得た。

4-(メチルチオ)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホン クロ
リド (179-2-a)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 2.57 (s, 3 H) 7.12 - 7.38 (m, 2 H)
7.95 (d, $J=9.23$ Hz, 1 H)

2-(メチルチオ)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホン クロ
リド (179-2-b)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 2.61 (s, 3 H), 7.05 - 7.21 (m, 2
10 H), 8.13 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H)

工程 179-3 (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メ
チルフェニル)-1-{[4-(メチルチオ)-2-(トリフルオロメトキ
シ)フェニル]スルホン}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イン
15 ドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド
(左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 103-2 にて得られた化合物 (異性体
B) 444 mg、工程 179-2 にて得られた 4-(メチルチオ)-2-(ト
リフルオロメトキシ)ベンゼンスルホン クロリド 337 mg を出発原料
20 とし、表題化合物 425 mg (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -19.1^\circ$ ($c=0.425$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 714 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 736 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

712 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.15 - 1.22 (m, 1 H), 1.35 - 1.49
25 (m, 1 H), 1.75 - 1.85 (m, 1 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H),
2.39 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 3.12 - 3.24 (m, 1 H),
3.47 - 3.64 (m, 3 H), 4.56 - 4.65 (m, 1 H), 4.69 - 4.81 (m, 1 H), 6.65
(d, $J=8.25$ Hz, 1 H), 7.02 (dd, $J=8.25$, 1.83 Hz, 1 H), 7.08 - 7.15 (m,

2 H), 7.20 - 7.24 (m, 2 H), 7.49 - 7.65 (m, 1 H), 7.86 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=7.34 Hz, 1 H)

実施例 180 (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-(メチルスルホニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (180-a) 及び (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-(メチルスルホニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (180-b) の合成

オキシソ 340 mg の水 (2 ml) 溶液に、氷冷下、工程 179-3 にて得られた化合物 200 mg の EtOH (2 ml) 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。水を加え CHCl_3 で抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した後、 MgSO_4 にて乾燥し、乾燥剤を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60N、移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=50/1 \sim 10/1$; v/v) にて精製し、表題化合物の 2 種の化合物をそれぞれ 80 mg (180-a: アモルファス) 9 mg (180-b: アモルファス) 得た。

180-a: MS (ESI pos.) m/z : 730 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 752 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 728 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.11 - 1.24 (m, 1 H), 1.53 - 1.72 (m, 2 H), 1.79 - 1.93 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.66 - 2.85 (m, 6 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 4.50 - 4.62 (m, 1 H), 4.62 - 4.72 (m, 1 H), 6.62 - 6.69 (m, 1 H), 7.03 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.52 - 7.62 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.88 (d, J=9.17 Hz, 1 H), 8.48 - 8.60 (m, 1 H)

180-b: MS (ESI pos.) m/z : 746 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 768 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.)

m/z : 744 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.96 - 1.15 (m, 1 H), 1.50 - 1.97 (m, 2 H), 2.21 - 2.27 (m, 3 H), 2.32 - 2.42 (m, 3 H), 2.62 - 2.69 (m, 1 H), 2.71 - 2.82 (m, 3 H), 2.85 - 2.96 (m, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 3.51 - 3.68 (m, 3 H), 4.49 - 4.66 (m, 2 H), 6.67 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.00 - 7.16 (m, 2 H), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.49 - 7.58 (m, 1 H), 7.83 - 7.90 (m, 1 H), 8.00 - 8.03 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H)

実施例 181

- 10 (4R) - 1 - [5-クロロ-1 - { [3, 4-ジメトキシ-5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3 - (2-メトキシピリジシン-3-イル) - 2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 15 工程 181-1 : 1 - [プロモ (ジフルオロ) メトキシ] - 2, 3-ジメトキシベンゼンの合成

- 2, 3-ジメトキシフェノール 5.0 g の 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (65 ml) 溶液にカリウム tert-ブトキシド 7.28 g を加え、30 分間かけてジプロモジフルオロメタン 41.5 g の 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (20 ml) 溶液を滴下した。55℃で3時間攪拌した後、水を加え Et₂O で抽出した。有機層を 1 mol/L 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、Mg SO₄ で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : EtOAc / n-ヘキサン = 1/9 ~ 1/4 ; v/v) により精製し、表題化合物 2.21 g (無色油状) を得た。

MS (EI pos.) m/z : 282 ([M]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.88 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 6.85 - 6.88 (m, 1 H) 6.90 - 6.94 (m, 1 H) 7.03 (t, J=8.48 Hz, 1 H)

工程181-2: 1, 2-ジメトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンの合成

- 工程181-1で得られた化合物 2.21gのIPE(20ml)溶液にフッ化水素ピリジン錯体(10ml)、酸化水銀 1.44gを加え、室温で5時間攪拌した。反応後、水を加えEt₂Oで抽出した。有機層を1mol/L NaOH水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル60、移動相: EtOAc/n-ヘキサン=1/4; v/v)により精製し、表題化合物 1.09g(無色油状)を得た。

10 MS (EI pos.) m/z : 222([M]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.88 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 6.83 - 6.87 (m, 2 H) 7.02 (t, J=8.25 Hz, 1 H)

- 工程181-3: 3, 4-ジメトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル クロリド(異性体A)、3, 4-ジメトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル クロリド(異性体B)の合成

工程169-5と同手法により、工程181-2で得られた化合物 1.09gを出発原料として、表題化合物 1.13g(無色油状; 異性体A)、363mg(無色油状; 異性体B)を得た。

- 20 異性体A: ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.99 (s, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 7.46 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H)

異性体B: ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.90 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 6.92 (d, J=9.17 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=9.17 Hz, 1 H)

- 25 工程181-4: (4R)-1-[5-クロロ-1-{[3, 4-ジメトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)の合成

実施例 2 と同手法により、W02005/030755 号パンフレットの実施例 5 の C に記載の化合物 128 mg、工程 181-3 で得られた化合物（異性体 A）100 mg を出発原料として、表題化合物 144 mg（無色アモルファス）を得た。

$$5 \quad [\alpha]_D^{30} = -138^\circ \quad (c = 0.106, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 715 ($[M+H]^+$), 737 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

713 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.63 - 5.02 (m, 4 H) 1.76 - 1.86 (m, 1 H) 1.87 - 2.10 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.45 - 2.60 (m, 3 H) 3.32 (s, 10 3 H) 3.89 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 6.83 - 6.93 (m, 2 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 7.66 - 7.67 (m, 1 H) 7.69 (d, J=8.71 Hz, 1 H) 7.74 - 7.84 (m, 1 H) 7.99 (dd, J=5.04, 1.83 Hz, 1 H) 8.14 - 8.32 (m, 1 H)

15 実施例 182

(4R)-1-[5-クロロ-1-{[3,4-ジメトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)

20 の合成

実施例 2 と同手法により、W02005/030755 号パンフレットの実施例 5 の C に記載の化合物 128 mg、工程 181-3 で得られた化合物（異性体 B）100 mg を出発原料として、表題化合物 62 mg（無色アモルファス）を得た。

$$25 \quad [\alpha]_D^{30} = -150^\circ \quad (c = 0.102, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 715 ($[M+H]^+$), 737 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

713 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.64 - 1.78 (m, 1 H) 1.85 - 1.92 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 3.25 - 3.38 (m, 1 H) 3.46 - 3.61

(m, 1 H) 3.60 - 3.75 (m, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 4.49 - 4.55
 (m, 1 H) 4.60 - 4.74 (m, 1 H) 6.88 (dd, J=7.34, 5.04 Hz, 1 H) 6.96 -
 7.03 (m, 2 H) 7.26 (dd, J=8.71, 2.29 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=9.17 Hz, 1 H)
 8.04 (dd, J=5.04, 1.83 Hz, 1 H) 8.10 - 8.22 (m, 2 H)

5

実施例 183

(4R) - 1 - [5-クロロ-1 - { [3, 4-ジメトキシ-5 - (トリフル
 オロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3 - (2-メトキシ-5-メチル
 フェニル) - 2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -
 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の
 合成

実施例2と同手法により、工程103-2で得られた化合物 (異性体B) 1
 31 mg、工程181-3で得られた化合物 (異性体A) 100 mg を出発原
 料として、表題化合物 122 mg (無色アモルファス) を得た。

15 $[\alpha]_D^{20} = -136^\circ$ ($c = 0.109$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 728 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 750 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :
 726 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.48 - 1.74 (m, 3 H) 1.77 - 1.88 (m,
 1 H) 2.28 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.64 - 2.85 (m, 2 H) 3.11 - 3.70 (m,
 20 4 H) 3.93 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.52 - 4.96 (m, 2 H) 6.64 (d, J=8.25
 Hz, 2 H) 7.01 - 7.14 (m, 2 H) 7.21 - 7.29 (m, 1 H) 7.49 - 7.96 (m, 4
 H)

実施例 184

25 (4R) - 1 - [5-クロロ-1 - { [3, 4-ジメトキシ-2 - (トリ
 フルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3 - (2-メトキシ-5-メチル
 フェニル) - 2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イ
 ル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性
 体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 103-2 で得られた化合物（異性体 B） 131 mg、工程 181-3 で得られた化合物（異性体 B） 100 mg を出発原料として、表題化合物 60 mg（無色アモルファス）を得た。

$$[\alpha]_D^{20} = -14.4^\circ \quad (c = 0.111, \text{CHCl}_3)$$

- 5 MS (ESI pos.) m/z : 728([M+H]⁺), 750([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 726([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.77 - 1.84 (m, 1 H) 1.92 - 2.00 (m, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.33 - 2.41 (m, 3 H) 2.72 - 2.85 (m, 3 H) 3.10 - 3.26 (m, 1 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 3.51 - 3.69 (m, 3 H) 3.87 (s, 3 H)
10 3.96 (s, 3 H) 4.56 - 4.65 (m, 1 H) 4.66 - 4.82 (m, 1 H) 6.64 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 6.97 (d, J=9.17 Hz, 1 H) 7.00 - 7.03 (m, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 7.23 (dd, J=8.71, 2.29 Hz, 1 H) 7.56 - 7.66 (m, 1 H) 7.88 (d, J=8.71 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.25 Hz, 2 H)

15 実施例 185

(4R) - 1 - {5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - [(2-メトキシ-4-ニトロフェニル) スルホニル] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド（左旋性異性体）の合成

- 20 実施例 2 と同様の操作により、工程 103-2 にて得られた化合物（異性体 B） 444 mg、2-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホニル クロリド 306 mg を出発原料とし、表題化合物 420 mg（アモルファス）を得た。

$$[\alpha]_D^{25} = -22.1^\circ \quad (c = 0.354, \text{CHCl}_3)$$

- MS (ESI pos.) m/z : 659([M+H]⁺), 681([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 657([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.13 - 1.23 (m, 1 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.67 (dd, J=10.32, 5.73 Hz, 1 H), 1.85 - 1.96 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.33 - 2.41 (m, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 3.09 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.58 - 4.70 (m, 1 H), 4.74 (d, J=9.17 Hz, 1 H),

6.71 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.25, 1.83 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.30 (dd, J=8.71, 2.29 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.82 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J=8.71, 2.29 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=8.71 Hz, 1 H)

5

実施例 186

(4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

10

実施例 2 と同様の操作により、工程 103-2 にて得られた化合物 (異性体 B) 4.44 mg、4-メトキシ-2-ニトロベンゼンスルホニル クロリド 3.06 mg を出発原料とし、表題化合物 4.36 mg (アモルファス) を得た。
 $[\alpha]_D^{25} = -98.8^\circ$ ($c=0.334$, CHCl_3)

15 MS (ESI pos.) m/z : 659 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 681 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

657 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.06 - 1.19 (m, 1 H), 1.38 - 1.49 (m, 1 H), 1.77 - 1.83 (m, 1 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.73 - 2.92 (m, 3 H), 3.13 - 3.25 (m, 1 H), 3.49 - 3.66 (m, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.46 - 4.52 (m, 1 H), 4.68 - 4.81 (m, 1 H), 6.64 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J=8.25, 1.83 Hz, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.18 (dd, J=8.94, 2.52 Hz, 1 H), 7.23 - 7.28 (m, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 1 H), 7.68 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 8.49 - 8.58 (m, 1 H)

20

25 実施例 187

(4R)-1-[5-クロロ-1-{[4-(ヒドロキシアミノ)-2-メトキシフェニル]スルホニル}-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 114 と同様の操作により、実施例 185 にて得られた化合物 300 mg を出発原料とし、表題化合物 216 mg (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -18.9^\circ$ ($c = 0.428$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 645 ($[M+H]^+$), 667 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

5 643 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.25 - 1.34 (m, 1 H), 1.54 - 1.68 (m, 2 H), 1.74 - 1.98 (m, 2 H), 2.24 - 2.28 (m, 3 H), 2.31 - 2.37 (m, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 3.00 - 3.08 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.64 - 3.73 (m, 3 H), 4.52 - 4.62 (m, 1 H), 4.83 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H), 6.46 - 6.57 (m, 2 H), 6.68 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.06 (m, 2 H), 7.12 - 7.19 (m, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.89 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H), 7.99 - 8.05 (m, 1 H)

実施例 188

15 (4R) - 1 - [1 - [(4-アミノ-2-メトキシフェニル) スルホニル] - 5-クロロ-3 - (2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 185 にて得られた化合物 450 mg 及び鉄 381 mg の酢酸 (5 ml) 懸濁液を 80°C にて 1 時間攪拌した。水を加え、EtOAc にて抽出し、有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60N、移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 20/1 \sim 10/1$; v/v) により精製し、表題化合物 301 mg (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -21.1^\circ$ ($c = 0.405$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 629 ($[M+H]^+$), (ESI neg.) m/z : 627 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.34 - 1.46 (m, 1 H), 1.50 - 1.69 (m, 3 H), 1.75 - 1.83 (m, 1 H), 1.86 - 1.96 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H),

- 2.35 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 3.05 - 3.15 (m, 1 H), 3.57 - 3.62 (m, 3 H), 3.62 - 3.69 (m, 3 H), 4.62 - 4.69 (m, 1 H), 4.86 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 6.29 (dd, J=8.48, 2.06 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.11 - 7.17 (m, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.89 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=8.71 Hz, 1 H)

実施例 189

- (4R) - 1 - {5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル) - 1 - [(2-メトキシ-4-メチルフェニル) スルホニル] - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 実施例 2 と同様の操作により、工程 103-2 にて得られた化合物 (異性体 B) 444 mg、2-メトキシ-4-メチルベンゼンスルホニル クロリド 265 mg を出発原料とし、表題化合物 450 mg (アモルファス) を得た。
 $[\alpha]_D^{25} = -196^\circ$ ($c=0.370$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 628 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 650 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

626 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.28 - 1.36 (m, 1 H), 1.61 (s, 1 H), 1.74 (dd, J=11.46, 5.96 Hz, 1 H), 1.86 - 1.98 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.81 (s, 3 H), 3.06 - 3.11 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.61 - 4.68 (m, 1 H), 4.81 (d, J=9.17 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.92 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J=8.25, 2.29 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.88 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=8.25 Hz, 1 H)

実施例 190

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-[5-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシー-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異

5 性体、及び右旋性異性体) の合成

工程190-1: 3-プロモ-4-メトキシアニリンの合成

- 窒素雰囲気下、2-プロモ-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン 24.0 gの酢酸(960ml)溶液に、鉄 57.0gを加えたのち、50分間で外温70℃まで升温した(内温63.5℃)。同温にて8時間攪拌後、室温まで
10 冷却した。固体をろ別し、ろ液をCHCl₃にて抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、続いて、Na₂SO₄にて乾燥した後、乾燥剤をろ過除去、溶媒を減圧下留去する事により、表題化合物 13.1g(茶色油状)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 202([M+H]⁺)

- 15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 3.44 (bs, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 6.54 - 6.66 (m, 1 H), 6.70 - 6.80 (m, 1 H), 6.93 (d, J=2.6 Hz, 1 H)

工程190-2: 3-プロモ-4-メトキシ-N, N-ジメチルアニリンの合成

- 窒素雰囲気下、工程190-1で得られた化合物 12.6gのMeOH
20 (150ml)溶液に、室温下、37%ホルムアルデヒド水溶液 25.0gを加え、1時間攪拌した。同温にて水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 44.0gを加え、17時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥した後、乾燥剤をろ過除去し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロ
25 マトグラフィー(シリカゲル60N、移動相:ヘキサン/EtOAc=9/1~0/10; v/v)により分離、精製し、表題化合物 7.40g(無色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 230([M+H]⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.87 (s, 6 H), 3.83 (s, 3 H), 6.62 - 6.72 (m, 1 H), 6.79 - 6.90 (m, 1 H), 6.97 (d, $J=3.1$ Hz, 1 H)

- 工程 190-3 : 5-クロロ-3-[5-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、工程 190-2 で得られた化合物 500 mg、5-クロロイサチン 270 mg を出発原料として、表題化合物 397 mg (茶色固体) を得た。

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 355 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 331 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.88 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 6.56 (s, 1 H), 6.66 (dd, $J=8.7$, 3.2 Hz, 1 H), 6.75 - 6.78 (m, 2 H), 6.82 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J=8.3$, 2.3 Hz, 1 H), 7.28 (d, $J=3.2$ Hz, 1 H), 10.37 (s, 1 H)

15

工程 190-4 : (4R)-1-{5-クロロ-3-[5-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-3-イル}-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 20 工程 21-2 と同手法により、工程 190-3 で得られた化合物 100 mg と (4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 60 mg から、表題化合物 73 mg (ジアステレオ異性体混合物 : 茶色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 473 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 495 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

- 25 471 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.52 - 4.95 (m, 22 H), 6.31 - 8.13 (m, 6 H), 10.43 - 10.58 (m, 1 H)

工程 190-5 : (4R)-1-(5-クロロ-3-[5-(ジメチルアミ

ノ) - 2 - メトキシフェニル] - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 5 実施例 2 と同手法により、工程 190 - 4 にて得られた化合物 50 mg、4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 35 mg を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 15 mg (異性体 A : 橙色アモルファス)、19 mg (異性体 B : 橙色アモルファス) 得た。

- 10 異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = +10.8^\circ$ ($c = 0.262$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 727 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 749 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

725 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.23 - 1.37 (m, 2 H), 1.67 - 1.75 (m, 1 H), 1.90 (dd, $J=12.8, 7.3$ Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H),
15 2.98 (s, 6 H), 3.37 - 3.52 (m, 6 H), 3.85 - 3.92 (m, 2 H), 4.18 - 4.21 (m, 1 H), 6.63 - 6.70 (m, 2 H), 6.88 - 6.91 (m, 1 H), 6.93 (dd, $J=9.2, 2.3$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 7.73 - 7.80 (m, 1 H), 7.92 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -16.7^\circ$ ($c = 0.220$, CHCl_3)

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 727 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 749 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

725 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.08 - 2.13 (m, 4 H), 2.31 - 2.50 (m, 3 H), 2.71 - 2.83 (m, 3 H), 2.83 - 2.97 (m, 6 H), 3.05 - 3.61 (m, 4 H), 3.82 - 3.93 (m, 3 H), 4.52 - 4.64 (m, 1 H), 4.76 - 4.89 (m, 1 H),
25 6.60 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 6.65 - 6.74 (m, 1 H), 6.83 - 6.91 (m, 1 H), 6.94 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.37 (m, 3 H), 7.88 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H)

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異

5 性体) の合成

工程191-1: 4-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル) モルホリンの合成

窒素気流中、2-ブロモ-4-ヨードアニソール 20.0 g のトルエン (250 ml) 溶液にモルホリン (6.12 ml)、トリ-tert-ブチルホスフィン 1.29 g、ソジウム tert-ブトキシド 13.5 g、酢酸パラジウム (II) 359 mg を加え、45℃にて2時間加熱撹拌した。反応液に水及びEtOAcを加えて分液し、水層をEtOAcにて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (クロ

15 マトレックスNH、移動相: n-ヘキサン/EtOAc = 10/1 ~ 3/1; v/v) にて精製し、表題化合物 3.94 g (無色粉体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 272 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.00 - 3.09 (m, 4 H), 3.80 - 3.88 (m, 7 H), 6.80 - 6.90 (m, 2 H), 7.13 (d, J=2.3 Hz, 1 H)

20

工程191-2: 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程21-1と同手法により、工程191-1で得られた化合物 2.00 g、5-クロロイサチン 953 mg を出発原料として、表題化合物 1.52 g (淡黄色アモルファス) を得た。

25

MS (ESI pos.) m/z : 375 ([M+H]⁺), 397 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.07 - 3.21 (m, 4 H), 3.60 (s, 3 H), 3.92 - 4.00 (m, 4 H), 4.63 (s, 1 H), 6.79 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.80 -

6.83 (m, 1 H), 6.87 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.3 Hz, 1 H),
7.23 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H)

- 工程 191-3 : 3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシ-5-モルホリン-
5 4-イルフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 28-2 と同手法により、工程 191-2 で得られた化合物 1.48 g を出発原料として、表題化合物 1.44 g (ピンク色アモルファス) を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 391([M-H]⁻)

- 10 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.12 - 3.24 (m, 4 H), 3.48 (s, 4 H),
3.85 - 3.97 (m, 4 H), 6.77 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1 H),
6.90 - 6.99 (m, 1 H), 6.97 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=8.3, 1.8 Hz,
1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H)

- 15 工程 191-4 : (4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 工程 4-2 と同手法により、工程 191-3 で得られた化合物 1.36 g、
20 (4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (4.87 mmol) を出発原料として、589 mg (異性体A、黄色アモルファス)、703 mg (異性体B、淡黄色アモルファス) を得た。

異性体A : $[\alpha]_D^{25} = +27.6^\circ$ (c=0.399, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 515([M+H]⁺), 537([M+Na]⁺)

- 25 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.77 - 1.85 (m, 1 H), 2.07 (dd,
J=13.3, 6.0 Hz, 1 H), 2.58 - 2.69 (m, 6 H), 3.08 - 3.24 (m, 5 H), 3.46
- 3.56 (m, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 3.69 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 3.82 - 3.95
(m, 5 H), 4.32 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 6.69 - 6.82 (m, 2 H), 6.79 (dd,

J=8.7, 2.8 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 7.09 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H),
7.78 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -25.0^\circ$ (c=0.553, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 515 ([M+H]⁺), 537 ([M+Na]⁺)

- 5 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.74 - 3.94 (m, 11 H), 3.05 - 3.18 (m, 4 H), 3.53 (s, 3 H), 3.80 - 3.92 (m, 4 H), 4.62 (s, 1 H), 4.89 - 5.14 (m, 1 H), 6.68 - 6.81 (m, 3 H), 6.93 - 7.11 (m, 1 H), 7.07 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.45 - 7.70 (m, 1 H), 9.17 (s, 1 H)

- 10 工程 191-5 : (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-
モルホリン-4-イルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオ
ロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-
インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリ
ンアミド (左旋性異性体) の合成

- 15 実施例 2 と同手法により、工程 191-4 で得られる化合物 (異性体 B) 2
00 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル
クロリド 124 mg を出発原料として、表題化合物 168 mg (淡茶色ア
モルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -17.9^\circ$ (c=0.221, CHCl₃)

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 769 ([M+H]⁺), 791 ([M+Na]⁺)
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.15 - 3.67 (m, 9 H), 2.48 (s, 3 H),
3.02 - 3.22 (m, 5 H), 3.46 - 3.62 (m, 1 H), 3.82 - 3.94 (m, 7 H), 4.51
- 4.60 (m, 1 H), 4.78 - 4.86 (m, 1 H), 6.69 - 6.73 (m, 1 H), 6.76 (dd,
J=8.9, 2.1 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.94 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H),
25 7.10 - 7.17 (m, 1 H), 7.24 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 1
H), 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.30 - 8.38 (m, 1 H)

実施例 192

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-ピリジン-4-イルフェニル)-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシー-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異

5 性体) の合成

工程192-1: 4-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)ピリジンの合成

- 窒素気流下、2-ブロモ-4-ヨード-1-メトキシベンゼン 20.0 g、
 ピリジン-4-ボロニックアシッド 8.64 g、テトラキス(トリフェニル
 ホスフィン)パラジウム⁰ 2.22 g、Na₂CO₃ 6.76 g、フッ化セ
 10 シウム 24.3 gのMeCN-水混合溶液(200 ml、3/7; v/v)
 溶液を8時間加熱還流した。放冷後、水及びEtOAcを加えて分液し、水層
 をEtOAcにて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO
 4で乾燥した後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラ
 ムクロマトグラフィー(クロマトレックスNH、移動相: EtOAc/n-ヘ
 15 キサン=8/92; v/v)にて精製し、表題化合物 4.27 g(無色固
 体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z: 264([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 3.95 (s, 3 H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1
 H), 7.44 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 7.57 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.84 (d,
 20 J=2.3 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=3.7 Hz, 2 H)

工程192-2: 5-クロロ-3-ヒドロキシー-3-(2-メトキシ-5-ピリジン-4-イルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オ
 ンの合成

- 25 窒素気流下、ドライアイス-アセトン冷却下、工程192-1で得られた化
 合物 4.00 gのTHF(63 ml)溶液にn-ブチルリチウム(9.96
 ml、1.52 mol/L n-ヘキサン溶液)を2分間かけて滴下した。同
 条件下1時間攪拌した後静置した(リチオ化試薬の調製)。

- 窒素気流下、氷冷下5-クロロイサチン 1.33 gのTHF (31.5 ml) 懸濁液にNaH 555 mgを加え、同条件下1時間攪拌した。反応液に、上記で調製したリチオ化試薬を5分間かけて滴下し、氷冷下1時間攪拌した。反応液に飽和NH₄Cl水溶液及びEtOAcを加えて分液し、水層をEtOAcにて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (クロマトレックスNH、移動相: CHCl₃/MeOH/NH₄OH=97/3/0.3~90/10/0.9; v/v/v) にて精製し、表題化合物を1.85 g (淡茶色固体) 得た。
- 10 MS (ESI pos.) m/z : 367 ([M+H]⁺)
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.49 (s, 3 H), 6.76 - 6.78 (m, 1 H), 6.81 - 6.86 (m, 2 H), 7.02 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.67 - 7.71 (m, 2 H), 7.74 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 10.46 (s, 1 H)
- 15 工程192-3:4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-ピリジン-4-イルフェニル)-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成
- 20 工程21-2と同手法により、工程192-2で得られた化合物 1.83 gと(4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドトリフルオロ酢酸塩 (5.49 mmol) から、表題化合物の2種のジアステロ異性体をそれぞれ 670 mg (異性体A、黄色アモルファス)、950 mg (異性体B、淡黄色アモルファス) を得た。
- 25 異性体A: [α]_D²⁵ = +27.8° (c=0.502, CHCl₃)
 MS (ESI pos.) m/z : 507 ([M+H]⁺), 529 ([M+Na]⁺)
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.62 - 1.68 (m, 1 H), 1.77 - 1.86 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 3.11 - 3.21 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.55 - 3.70 (m, 1 H), 4.22 - 4.28 (m, 1 H), 4.59 - 4.62 (m, 1 H),

6.45 - 6.49 (m, 1 H), 6.80 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=8.7 Hz, 1 H),
7.17 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.68 - 7.71 (m, 2 H), 7.73 (dd, J=8.5,
2.5 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.62 - 8.66 (m, 2 H), 10.56 (s,
1 H)

5 異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -30.8^\circ$ ($c = 0.661$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 507 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 529 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.56 - 1.64 (m, 1 H), 1.65 - 3.58
(m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.35 (brs, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 4.26 - 4.39
(m, 1 H), 4.57 - 5.00 (m, 1 H), 6.68 - 6.76 (m, 1 H), 6.83 - 6.88 (m,

10 1 H), 6.98 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.08 - 7.15 (m, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 3
H), 8.10 - 8.42 (m, 1 H), 8.49 - 8.53 (m, 2 H), 10.56 (brs, 1 H)

工程192-4: (4R) - 1 - (5-クロロ-3 - (2-メトキシ-5-ピ
リジン-4-イルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメ
15 トキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イ
ンドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンア
ミド (左旋性異性体) の合成

実施例2と同手法により、工程192-3と同手法にて得られる化合物 (異
性体B) 500mg、4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン
20 スルホニル クロリド 315mgを出発原料として、表題化合物 325mg
(淡茶色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -21.7^\circ$ ($c = 0.441$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 761 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 783 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.14 - 3.81 (m, 14 H), 3.89 (s, 3 H),
25 4.53 - 4.64 (m, 1 H), 4.74 - 4.88 (m, 1 H), 6.85 - 6.91 (m, 2 H), 6.94
(dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.05 - 7.19 (m, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H),
7.60 - 7.70 (m, 3 H), 7.90 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.21 - 8.39 (m, 2 H),
8.57 - 8.69 (m, 1 H)

実施例 193

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-ビペリジン-1-イルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 193-1 : 1 - (3-ブロモ-4-メトキシフェニル) ビペリジンの合成

- 工程 191-1 と同様な手順にて、2-ブロモ-4-ヨードアニソール 20 0.0 g から、表題化合物 1.72 g (黒色固体) を得た。
- MS (CI pos.) m/z : 271([M+H]⁺)
- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.44 - 1.58 (m, 2 H), 1.59 - 1.74 (m, 4 H), 2.93 - 3.02 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 6.73 - 6.85 (m, 2 H), 7.11 (d, J=1.8 Hz, 1 H)

15

工程 193-2 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-5-ビペリジン-1-イルフェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 工程 192-2 と同様な手順にて、5-クロロイサチン 924 mg から、20 表題化合物 650 mg (淡茶色アモルファス) を得た。
- MS (ESI pos.) m/z : 373([M+H]⁺), 395([M+Na]⁺)
- ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.47 - 1.52 (m, 2 H), 1.60 - 1.66 (m, 4 H), 2.99 - 3.06 (m, 4 H), 3.29 (s, 3 H), 6.52 - 6.54 (m, 1 H), 6.70 - 6.74 (m, 2 H), 6.77 - 6.81 (m, 2 H), 7.17 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 10.35 (s, 1 H)

25

工程 193-3 : 3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシ-5-ビペリジン-1-イルフェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程192-3と同様な手順にて、工程193-2で得られた化合物 620 mg から表題化合物 1.10 g (粗体、茶色固体)を得た。精製することなく次工程に付した。

- 5 工程193-4: (4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-ペリジン-1-イルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体)の合成

- 工程4-2と同様な手順にて、工程193-3で得られた化合物 1.10 g、(4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (1.83 mmol) を出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 202 mg (異性体A、茶色アモルファス)、343 mg (異性体B、茶色アモルファス)を得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +26.0^\circ$ ($c = 0.355$, CHCl₃)

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 513([M+H]⁺), 535([M+Na]⁺)
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.48 - 1.54 (m, 2 H), 1.58 - 1.71 (m, 5 H), 1.75 - 1.82 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 3.00 - 3.12 (m, 5 H), 3.17 (dd, J=9.9, 5.7 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.61 (dd, J=8.7, 6.0 Hz, 1 H), 4.16 - 4.22 (m, 1 H), 4.54 (d, J=4.6 Hz, 1 H),
 20 6.46 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.72 - 6.81 (m, 3 H), 7.13 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 10.47 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -17.3^\circ$ ($c = 0.283$, CHCl₃)

- MS (ESI pos.) m/z : 513([M+H]⁺), 535([M+Na]⁺)
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.44 - 3.43 (m, 23 H), 4.30 - 4.38 (m, 1 H), 4.66 - 4.83 (m, 2 H), 6.70 - 6.82 (m, 3 H), 7.12 - 7.15 (m, 1 H), 7.17 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 10.34 (s, 1 H)

工程 193-5: (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-ピペリジン-1-イルフェニル))-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリン

5 アミド(左旋性異性体)の合成

実施例 2 と同手法により、工程 193-4 で得られる化合物(異性体 B) 300 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 187 mg から、表題化合物 179 mg (茶色アモルファス)を得た。

10 $[\alpha]_D^{25} = -15.7^\circ$ ($c = 0.390$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 767 ($[M+H]^+$), 789 ($[M+Na]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.01 - 3.96 (m, 24 H), 3.87 (s, 3 H), 4.52 - 4.64 (m, 1 H), 4.72 - 4.85 (m, 1 H), 6.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.75 - 6.84 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.91 - 6.97 (m, 1 H), 7.08 - 7.19 (m, 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 1 H), 7.85 - 7.91 (m, 1 H), 8.22 - 8.47 (m, 1 H)

実施例 194

20 (4R)-1-(5-クロロ-3-[4-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル])-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体、及び右旋性異性体)の合成

工程 194-1: 4-ブロモ-3-メトキシ-N, N-ジメチルアニリンの合

25 成

工程 190-2 と同手法により、4-ブロモ-3-メトシアニリン 8.00 g を出発原料として、表題化合物 7.57 g (黄色固体)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 229 ($[M-1]^+$), 231 ($[M+1]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.94 (s, 6 H), 3.88 (s, 3 H), 6.15

6.28 (m, 2 H), 7.31 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

工程 194-2 : 5-クロロ-3-[4-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-

5 オンの合成

工程 21-1 と同手法により、5-クロロイサチン 1.97 g、工程 194-1 で得られた化合物 4.99 g を出発原料として、表題化合物 1.52 g (淡黄色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 660 ([M+H]⁺), 682 ([M+Na]⁺)

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.02 - 4.23 (m, 19 H), 3.32 (s, 3 H), 6.77 (d, J=2.0 Hz, 2 H), 7.03 - 7.13 (m, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.83 - 7.97 (m, 2 H), 8.12 (d, J=8.5 Hz, 1 H)

15 工程 194-3 : (4R)-1-{5-クロロ-3-[4-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル}-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

20 工程 21-2 と同手法により、工程 194-2 で得られた化合物 500 mg と (4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド塩酸塩 350 mg から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体混合物 277 mg (褐色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 708 ([M+H]⁺), 730 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 706 ([M-H]⁻)

25 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.79 - 4.34 (m, 22 H) 6.11 - 7.93 (m, 7 H)

工程 194-4 : (4R)-1-(5-クロロ-3-[4-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロ

メトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 実施例2と同手法により、工程194-3にて得られた化合物 276mg、
 5 4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド
 178mgを出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性をそれぞれ 140mg (異性体A: 淡黄色アモルファス)、69.2mg (異性体
 B: 黄色アモルファス) を得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +14.4^\circ$ ($c = 0.108$, CHCl_3)

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 727($[\text{M}+\text{H}]^+$), 749($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :
 725($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.64 - 1.73 (m, 1H) 1.85 (dd,
 J=12.2, 8.0 Hz, 1H) 2.43 (s, 3H) 2.73 (s, 3H) 2.91 (s, 6H) 3.43 -
 3.47 (m, 2H) 3.48 (s, 3H) 3.77 - 3.93 (m, 2H) 3.89 (s, 3H) 4.12 -
 15 4.21 (m, 1H) 6.05 (d, J=2.3 Hz, 1H) 6.40 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1H)
 6.88 (s, 1H) 6.92 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1H) 6.96 (d, J=2.3 Hz, 1H)
 7.22 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H) 7.89 (d, J=8.7 Hz, 1H) 7.96 (d, J=8.7
 Hz, 1H) 8.28 (d, J=9.2 Hz, 1H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -68.9^\circ$ ($c = 0.101$, CHCl_3)

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 727($[\text{M}+\text{H}]^+$), 749($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :
 725($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.81 - 1.86 (m, 1H) 1.99 - 2.12 (m,
 1H) 2.39 (s, 3H) 2.75 (s, 3H) 2.90 (s, 6H) 2.91 - 2.97 (m, 1H)
 3.09 - 3.22 (m, 1H) 3.57 (brs, 3H) 3.87 (s, 3H) 3.88 - 3.91 (m, 1
 25 H) 4.54 - 4.59 (m, 1H) 4.81 (brs, 1H) 6.04 (d, J=2.39 Hz, 1H) 6.26
 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H) 6.84 - 6.86 (m, 1H) 6.92 (dd, J=9.2, 2.3 Hz,
 1H) 7.08 - 7.12 (m, 1H) 7.19 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1H) 7.50 - 7.57 (m,
 1H) 7.84 (d, J=9.2 Hz, 1H) 8.32 (d, J=9.2 Hz, 1H)

実施例 195

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- {5- [(ジメチルアミノ) メチル] -
2-メトキシフェニル} - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ)
フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インド-
5 ルール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド
(左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 195-1: 1 - (3-ブロモ-4-メトキシフェニル) - N, N-ジ
メチルメタンアミンの合成

3-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド 10.0 g の MeOH (15
10 5 ml) 溶液に 50% ジメチルアミン水溶液 (2.52 ml) を加え 30 分間室
温で攪拌した。その後、シアン化水素化ホウ素ナトリウム 4.38 g を加え、
同温下 15 時間攪拌し、反応液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え CHCl₃
で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、乾燥剤を
濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー
15 (シリカゲル 60、移動相: EtOAc/ヘキサン=1/1、の後、MeOH
/CHCl₃=1/9; v/v) により精製し、表題化合物 2.20 g (無
色油状) を得た。

工程 195-2: 5-クロロ-3- {5- [(ジメチルアミノ) メチル] -
20 2-メトキシフェニル} - 3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インド
ール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、工程 195-1 で得られた化合物 2.00
g、5-クロロイサチン 1.24 g を出発原料として、表題化合物 637
mg (淡赤色固体) を得た。

25 MS (ESI pos.) m/z : 347 ([M+H]⁺), 369 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :
345 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.14 (s, 6 H) 3.34 - 3.36 (m, 2
H) 3.38 (s, 3 H) 6.66 - 6.68 (m, 1 H) 6.79 (d, J=4.1 Hz, 1 H) 6.80 (d,

J=3.7 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H) 7.17 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 10.38 (brs, 1 H)

工程 195-3: (4R)-1-(5-クロロ-3-{5-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-メトキシフェニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 28-2 と同手法により、工程 195-2 で得られた化合物 545 mg と (4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 367 mg から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体混合物 567 mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 487([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 485([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.59 - 4.80 (m, 24 H) 6.46 - 7.92 (m, 6 H) 10.44 - 10.55 (m, 1 H)

15

工程 195-4: (4R)-1-(5-クロロ-3-{5-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-メトキシフェニル}-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 195-3 にて得られた化合物 556 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 348 mg を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 68 mg (異性体 A: 無色アモルファス)、74 mg (異性体 B: 無色アモルファス) を得た。

25

異性体 A: [α]_D²⁹ = -17.5° (c=0.116, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 741([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 739([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.72 - 5.10 (m, 27 H) 6.61 - 6.75 (m, 1 H) 6.85 - 6.89 (m, 1 H) 6.92 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H) 6.97 -

7.18 (m, 2 H) 7.22 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

8.17 - 8.56 (m, 2 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{29} = +13.7^\circ$ (c=0.108, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 741([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 739([M-H]⁻)

- 5 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.67 - 1.73 (m, 1 H) 1.85 - 1.90 (m, 1 H) 2.13 - 2.29 (m, 5 H) 2.25 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.74 (s, 3 H) 3.37 - 3.53 (m, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 3.85 - 3.89 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.17 - 4.20 (m, 1 H) 6.69 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 6.88 - 6.90 (m, 1 H) 6.91 - 6.94 (m, 2 H) 7.16 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

実施例196

- (4R)-1-(5-クロロ-3-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 15 工程196-1: 2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-1,3-ジオキサランの合成

- 20 3-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド 53.0 g、エチレングリコール 18.4 g、p-トルエンスルホン酸・1水和物 4.24 g のベンゼン溶液を、水を系外に出しながら5時間加熱還流した。放冷後、反応液を飽和 NaHCO₃水溶液にあげ分液し、水層をベンゼン抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (クロマトレックス NH、移動相: EtOAc/n-ヘキサン=1/9; v/v) にて精製し、表題化合物 59.1 g (無色オイル) を得た。

MS (CI pos.) m/z : 259([M+H]⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 3.86 (s, 3 H), 3.93 - 4.12 (m, 4 H), 5.69 (s, 1 H), 6.85 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.33 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H)

- 5 工程 196-2 : 5-クロロ-3-[5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-メトキシフェニル]-3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、工程 196-1 で得られた化合物 30.0 g、5-クロロイサチン 17.52 g を出発原料として、表題化合物 15.

- 10 3 g (黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 362 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 384 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 3.69 (s, 3 H), 3.95 - 4.16 (m, 4 H), 5.77 (s, 1 H), 6.68 - 6.79 (m, 1 H), 6.84 - 7.01 (m, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 7.76 - 7.89 (m, 1 H), 9.93 (s, 1 H)

- 15 工程 196-3 : (4R)-1-[5-クロロ-3-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 21-2 と同手法により、工程 196-2 で得られた化合物 1.00 g と (4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (2.51 mmol) から、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 81 mg (異性体A、黄色アモルファス)、158 mg (異性体B、茶色アモルファス) を得た。

異性体A : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +25.4^\circ$ ($c=0.179$, CHCl_3)

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 458 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 480 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ; 1.59 - 4.64 (m, 16 H), 6.42 - 6.47 (m, 1 H), 6.73 - 6.83 (m, 1 H), 7.04 - 7.22 (m, 2 H), 7.86 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 10.60 (s, 1 H)

異性体B : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22.9^\circ$ ($c=0.216$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 458 ($[M+H]^+$), 480 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.62 - 1.70 (m, 1 H), 1.73 - 1.89 (m, 1 H), 2.32 - 4.44 (m, 12 H), 4.65 - 4.77 (m, 1 H), 4.84 - 4.88 (m, 1 H), 6.73 - 6.80 (m, 1 H), 6.87 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.07 - 7.11 (m, 1 H), 7.14 - 7.18 (m, 1 H), 7.78 - 7.83 (m, 1 H), 8.39 - 8.49 (m, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 10.53 (brs., 1 H)

工程 196-4 : (4R) - 1 - (5-クロロ-3 - (5-ホルミル-2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 196-3 で得られた化合物 (異性体 B) 350 mg、4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 223 mg を出発原料として、表題化合物 171 mg (黄色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -18.7^\circ$ ($c=0.440$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 712 ($[M+H]^+$), 734 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.20 - 3.95 (m, 4 H), 1.80 - 1.88 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.48 - 4.82 (m, 2 H), 6.85 - 6.96 (m, 1 H), 6.87 - 6.90 (m, 2 H), 6.94 (dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1 H), 6.97 - 7.13 (m, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.85 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.29 - 8.37 (m, 1 H), 9.91 (s, 1 H)

25.

実施例 197

(4R) - 1 - (5-クロロ-3 - [2-メトキシ-5 - (ホルミン-4-イルメチル) フェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インド

ール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド
(左旋性異性体)の合成

工程196-4で得られた化合物 160mg、モルホリン 39mg、酢
酸 67mgのCHCl₃ (1.6ml) 溶液を室温にて30分間攪拌した。

- 5 その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 105mgを加え、室温に
て1時間攪拌した。反応液にCHCl₃、飽和NaHCO₃水溶液を加えた後分
液し、水層をCHCl₃抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、M
gSO₄で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残
渣をカラムクロマトグラフィー (クロマトレックスNH、移動相: CHCl₃
10 /MeOH/NH₄OH=99/1/0.1; v/v/v) にて精製し、表題
化合物 159mg (無色アモルファス)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -179^\circ$ (c=0.271, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 783([M+H]⁺), 805([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.71 - 3.89 (m, 21 H), 2.36 (s, 3 H),
15 3.84 (s, 3 H), 4.32 - 4.86 (m, 2 H), 6.57 - 6.72 (m, 1 H), 6.80 - 7.30
(m, 3 H), 6.84 (s, 1 H), 6.88 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.17 - 7.20 (m,
1 H), 7.81 - 7.85 (m, 1 H), 8.19 - 8.44 (m, 1 H)

実施例198

- 20 (4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(ピペリジン-1
-イルメチル)フェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメト
キシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
ドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミ
ド (左旋性異性体、及び右旋性異性体)の合成

- 25 工程198-1: 3-(3, 5-ジクロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-
1H-インドール-3-イル)-4-メトキシベンズアルデヒドの合成

工程192-3と同様な手順にて、工程196-2で得られた化合物 14.
1gを出発原料として、表題化合物 26.3g (粗体)を得た。精製するこ
となく次工程に付した。

工程 198-2: (4R) - 1 - [5-クロロ-3- (5-ホルミル-2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 5 工程 4-2 と同手法により、工程 198-1 で得られた化合物 26.3 g、(4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (35.1 mmol) を出発原料として、表題化合物のジアステレオ異性体混合物 12.5 g (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 502 ([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 500 ([M-H]⁻)

- 10 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.81 - 5.06 (m, 20 H) 5.68 - 5.86 (m, 1 H) 6.71 - 7.14 (m, 4 H) 7.37 - 7.45 (m, 1 H) 7.96 - 8.20 (m, 1 H) 8.51 (brs, 0.6 H) 8.76 (brs, 0.4 H)

- 15 工程 198-3: (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (5-ホルミル-2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 20 実施例 2 と同手法により、工程 198-2 にて得られた化合物 10.9 g、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 6.63 g を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体混合物 6.76 g (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 712 ([M+H]⁺), 734 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 710 ([M-H]⁻)

- 25 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.68 - 4.62 (m, 19 H) 6.86 - 8.80 (m, 9 H) 9.90 (s, 0.4 H) 10.03 (s, 0.6 H)

工程 198-4: (4R) - 1 - (5-クロロ-3- [2-メトキシ-5- (ピペリジン-1-イルメチル) フェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2-

(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体、及び右旋性異性体)の合成

工程198-3にて得られた化合物 500mgの CHCl_3 (3.5m

- 5 1) 溶液にピペリジン (0.14ml)、酢酸 (0.24ml) 加え、30分間攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 327mgを加え、更に15時間攪拌した。反応終了後、水を加え、 CHCl_3 で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、 MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、移動相: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/99$; v/v)により精製し、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 94mg (異性体A: 無色アモルファス)、217mg (異性体B: 無色アモルファス)を得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{29} = -18.4^\circ$ ($c = 0.113$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 781 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), (ESI neg.) m/z : 779 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.08 - 3.67 (m, 25 H) 3.74 - 3.84 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 4.34 - 4.68 (m, 2 H) 6.58 - 6.73 (m, 1 H) 6.86 - 6.90 (m, 1 H) 6.91 (dd, $J=8.9$, 2.1 Hz, 1 H) 6.99 - 7.12 (m, 2 H) 7.21 (dd, $J=9.2$, 2.3 Hz, 1 H) 7.85 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 8.32 - 8.54 (m, 2 H)

- 20 異性体B: $[\alpha]_D^{30} = +14.1^\circ$ ($c = 0.123$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 781 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), (ESI neg.) m/z : 779 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.08 - 2.70 (m, 16 H) 2.74 (s, 3 H) 3.35 - 3.40 (m, 1 H) 3.45 - 3.54 (m, 6 H) 3.84 - 3.88 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.17 - 4.21 (m, 1 H) 6.66 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.87 - 6.89 (m, 1 H) 6.90 - 6.93 (m, 2 H) 7.14 (dd, $J=8.3$, 1.8 Hz, 1 H) 7.24 - 7.27 (m, 1 H) 7.90 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 8.27 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H)

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- [2-メトキシ-5- (ピロリジン-1-イルメチル) フェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシー-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド

5 (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

実施例197と同手法により、工程198-3で得られた化合物 500 mg、ピロリジン 150 mg を出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 228 mg (異性体A、無色アモルファス)、90 mg (異性体B、無色アモルファス) を得た。

10 異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +106^\circ$ ($c=0.341$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 767 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.73 - 1.81 (m, 4 H), 1.82 - 1.94 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.45 - 2.56 (m, 5 H), 2.71 (s, 3 H), 3.35 - 3.50 (m, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 3.57 - 3.74 (m, 1 H), 3.81 - 3.91 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 4.14 - 4.17 (m, 1 H), 6.66 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.85 - 6.92 (m, 3 H), 7.17 - 7.26 (m, 2 H), 7.88 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 8.09 - 8.12 (m, 1 H), 8.25 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H)

15 異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -122^\circ$ ($c=0.255$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 767 ($[M+H]^+$)

20 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 - 4.17 (m, 15 H), 4.32 - 4.79 (m, 2 H), 6.62 - 6.74 (m, 1 H), 6.85 - 7.34 (m, 3 H), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 1 H), 7.20 - 7.32 (m, 1 H), 7.83 - 7.91 (m, 1 H), 8.28 - 8.49 (m, 1 H)

25 実施例200

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- {2-メトキシ-5- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル} - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ

—1H—インドール—3—イル)—4—ヒドロキシ—N,N—ジメチル—L—
 プロリンアミド（左旋性異性体、及び右旋性異性体）の合成

実施例199と同様な手順にて、工程198-3で得られた化合物 500
 mg、1—メチルピペラジン 211mgから、表題化合物の2種のジアステ
 5 レオ異性体をそれぞれ 235mg（異性体A、無色アモルファス）、122
 mg（異性体B、無色アモルファス）を得た。

異性体A： $[\alpha]_D^{25} = +11.13^\circ$ ($c=0.280$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 796 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.56 – 2.78 (m, 10 H), 1.84 – 1.91
 10 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 3.36 – 3.49 (m,
 2 H), 3.46 – 3.48 (m, 3 H), 3.49 – 3.60 (m, 2 H), 3.83 – 3.88 (m, 1 H),
 3.89 (s, 3 H), 4.17 – 4.20 (m, 1 H), 6.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.87 –
 6.89 (m, 1 H), 6.90 – 6.94 (m, 2 H), 7.16 – 7.19 (m, 1 H), 7.24 – 7.27
 (m, 1 H), 7.90 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.10 – 8.12 (m, 1 H), 8.27 (d,
 15 $J=9.2$ Hz, 1 H)

異性体B： $[\alpha]_D^{25} = -14.6^\circ$ ($c=0.390$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 796 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.20 – 3.98 (m, 28 H), 3.87 (s, 3 H),
 4.41 – 4.78 (m, 2 H), 6.58 – 7.32 (m, 3 H), 6.61 – 6.74 (m, 1 H), 6.86
 20 – 6.94 (m, 2 H), 7.19 – 7.34 (m, 1 H), 7.81 – 7.94 (m, 1 H), 8.24 –
 8.52 (m, 1 H)

実施例201

tert-ブチル 4-[3-(5-クロロ-3-{(2S, 4R)-2-
 25 [(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル}
 -1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニ
 ル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-
 メトキシベンジル]ピペラジン-1-カルボキシラートの合成

- 工程 198-4 と同手法により、工程 198-2 にて得られた化合物 500 mg、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート 262 mg を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 388 mg (異性体 A: 無色アモルファス)、162 mg (異性体 B: 無色アモルファス) を得た。

異性体 A: $[\alpha]_D^{29} = -14.7^\circ$ ($c = 0.106$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 882 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), (ESI neg.) m/z : 880 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.38 - 3.43 (m, 12 H) 1.43 (s, 9 H) 1.83 - 1.89 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 3.46 (s, 3 H) 3.52 (d, $J = 4.6$ Hz, 2 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 4.15 - 4.19 (m, 1 H) 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H) 6.85 - 6.87 (m, 1 H) 6.88 - 6.91 (m, 2 H) 7.14 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.25 (m, 1 H) 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H) 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H) 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H)

異性体 B:

- MS (ESI pos.) m/z : 882 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 904 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 880 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.42 - 1.47 (m, 9 H) 1.77 - 3.51 (m, 25 H) 3.84 - 3.89 (m, 3 H) 4.29 - 4.61 (m, 1 H) 6.53 - 7.24 (m, 7 H) 7.81 - 7.90 (m, 1 H) 8.16 - 8.48 (m, 1 H)

20

実施例 202A

- (4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (右旋性異性体) の合成

実施例 201 で得られた化合物 (異性体 A) 116 mg の水 (1.5 ml) 懸濁液に 4 mol/L 塩酸のジオキサン溶液 (1.5 ml) を加え 3 時間攪拌した。反応後、減圧下濃縮し、残渣に CHCl_3 及び飽和 NaHCO_3 水溶液

を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ（クロマトレックスNH、移動相： $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3=5/95$ ； v/v ）により精製し、表題化合物 66.8 mg（無色アモルファス）を得た。

$$[\alpha]_D^{30} = +14.8^\circ \quad (c=0.113, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 782 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), (ESI neg.) m/z : 780 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.67 - 1.74 (m, 1 H) 1.85 - 1.90 (m, 1 H) 2.08 - 2.48 (m, 5 H) 2.44 (s, 3 H) 2.74 (s, 3 H) 2.91 (t, $J=4.8$ Hz, 4 H) 3.35 - 3.40 (m, 1 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.48 (s, 3 H) 3.52 - 3.54 (m, 2 H) 3.60 - 3.78 (m, 1 H) 3.86 (dd, $J=9.4$, 7.1 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.17 - 4.22 (m, 1 H) 6.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 6.87 - 6.90 (m, 1 H) 6.90 - 6.94 (m, 2 H) 7.16 (dd, $J=8.5$, 2.1 Hz, 1 H) 7.24 - 7.27 (m, 1 H) 7.91 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H)

実施例 202B

(4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド（左旋性異性体）の合成

工程 202A と同手法により、実施例 201 で得られた化合物（異性体 B）120 mg を出発原料とし表題化合物 87.1 mg（無色アモルファス）を得た。

$$[\alpha]_D^{30} = -17.3^\circ \quad (c=0.113, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 782 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), (ESI neg.) m/z : 780 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.34 - 4.91 (m, 30 H) 6.56 - 8.49 (m, 9 H)

実施例 203

(4R)-1-(5-クロロ-3-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシフェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 198-3 にて得られた化合物 2.00 g の MeOH (20 ml) 溶液に、氷冷下、NaBH₄ 54 mg を加え、1 時間攪拌した後、飽和 NH₄C1 水溶液に注ぎ、EtOAc にて抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60N、移動相: CHCl₃/MeOH = 20/1 ~ 9/1; v/v) により精製し、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 386 mg (異性体 A: アモルファス) 及び 388 mg (異性体 B: アモルファス) を得た。

異性体 A: $[\alpha]_D^{25} = +10.7^\circ$ ($c = 0.260$, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 714 ([M+H]⁺), 736 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

712 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.21 - 1.29 (m, 1 H), 1.54 - 1.96 (m, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 3.34 - 3.57 (m, 5 H), 3.83 - 3.97 (m, 4 H), 4.16 - 4.20 (m, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 6.72 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.88 - 6.90 (m, 1 H), 6.91 - 6.94 (m, 2 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.27 (dd, J=8.71, 2.29 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=9.17 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=9.17 Hz, 1 H)

異性体 B: $[\alpha]_D^{25} = -16.0^\circ$ ($c = 0.160$, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 714 ([M+H]⁺), 736 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

712 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.84 - 1.89 (m, 1 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 2.47 - 2.50 (m, 4 H), 2.64 - 2.80 (m, 3 H), 3.11 - 3.27 (m, 1 H)

- 3.50 - 3.68 (m, 5 H) 3.88 (s, 3 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 4.54 - 4.60 (m, 1 H) 4.63 - 4.70 (m, 1 H) 4.77 - 4.94 (m, 1 H) 6.72 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.85 - 6.88 (m, 1 H) 6.93 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 1 H) 7.21 - 7.31 (m, 1 H) 7.85 - 8.03 (m, 2 H) 8.27 - 8.42 (m, 1 H)

実施例 204

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3- {5- [(ジエチルアミノ) メチル] - 2-メトキシフェニル} - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 204-1 : (3-ブromo-4-メトキシフェニル) メタノール (左旋性異性体) の合成

- 15 3-ブromo-パラ-アニスアルデヒド 100 g (MeOH (700 ml) と THF (100 ml) の混合溶液に氷冷下、NaBH₄ 7.50 g を加えた。室温に昇温、2時間攪拌した後、アセトンを加えた。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に水と EtOAc を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた
- 20 残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相 : EtOAc / n-ヘキサン = 1 / 1 ; v / v) により精製し、表題化合物 99.8 g (無色固体) を得た。

MS (EI pos.) m/z : 216 ([M]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.89 (s, 3 H) 4.60 (s, 2 H) 6.86 - 6.89 (m, 1 H) 7.24 - 7.28 (m, 1 H) 7.55 (s, 1 H)

工程 204-2 : [(3-ブromo-4-メトキシベンジル) オキシ] (tert-ブチル) ジメチルシランの合成

- 工程 204-1 で得られた化合物 98.8 g の DMF (455 ml) 溶液に、氷冷下、TBSCl 72.0 g、イミダゾール 62.0 g を加え 10 分間攪拌した。室温まで昇温後、2 時間攪拌し、水と Et₂O を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した後、乾燥剤を濾出し、
5 溶媒を減圧下留去した。得られた固体の残渣に n-ヘキサンを用いて濾取し、表題化合物 152 g を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 329 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.08 (s, 6 H) 0.92 (s, 9 H) 3.87 (s, 3 H) 4.64 (s, 2 H) 6.85 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=2.3 Hz, 1 H)

工程 204-3 : 3-[5-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -2-メトキシフェニル] -5-クロロ-3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 15 工程 21-1 と同手法により、工程 204-2 で得られた化合物 100 g、5-クロロイサチン 45.8 g を出発原料として、表題化合物 66.2 g (乳白色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 456 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 432 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 0.06 - 0.08 (m, 6 H) 0.88 (s, 9 H) 3.26 (s, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 4.68 (d, J=2.8 Hz, 2 H) 6.67 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 6.81 (dd, J=17.0, 8.3 Hz, 2 H) 7.16 - 7.20 (m, 2 H) 7.76 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 10.38 (brs, 1 H)

- 25 工程 204-4 : (4R) -1-{3-[5-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -2-メトキシフェニル] -5-クロロ-2-オキシソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 28-2 と同手法により、工程 204-3 で得られた化合物 50.0 g と (4R) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド ト

リフルオロ酢酸塩 (138mmol) を出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 5.25g (異性体A: 無色アモルファス)、14.9g (異性体B: 無色アモルファス) 及び異性体A, Bの混合物 (11.0g) を得た。

- 5 異性体A: MS (ESI pos.) m/z : 574 ($[M+H]^+$), 596 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 572 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.12 (s, 6H) 0.95 (s, 9H) 1.83 - 1.89 (m, 1H) 2.12 (dd, $J=13.5, 5.7$ Hz, 1H) 2.68 (s, 3H) 2.82 (brs, 3H) 3.38 - 3.45 (m, 1H) 3.53 - 3.57 (m, 1H) 3.58 (s, 3H) 3.66 - 3.71 (m, 1H) 3.97 (dd, $J=11.0, 6.4$ Hz, 1H) 4.32 - 4.36 (m, 1H) 4.78 (s, 2H) 6.79 (dd, $J=8.5, 4.4$ Hz, 2H) 6.85 - 6.88 (m, 1H) 7.12 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1H) 7.27 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1H) 7.94 (brs, 1H) 8.93 (brs, $J=3.7$ Hz, 1H)

異性体B: MS (ESI pos.) m/z : 574 ($[M+H]^+$), 596 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.)

- 15 m/z : 572 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.06 - 0.07 (m, 6H) 0.89 (s, 9H) 1.86 - 1.91 (m, 1H) 2.05 - 2.10 (m, 2H) 2.17 - 2.23 (m, 2H) 2.45 - 2.48 (m, 2H) 2.49 (s, 3H) 2.59 - 2.73 (m, 3H) 3.57 (s, 3H) 4.98 (t, $J=8.0$ Hz, 2H) 6.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 6.76 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 6.93 - 7.01 (m, 1H) 7.05 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1H) 7.25 (d, $J=8.7$ Hz, 1H) 7.66 - 7.83 (m, 1H) 8.43 (s, 1H)

- 工程204-5: (4R)-1-{5-クロロ-3-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシフェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル}-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程139-2と同手法により、工程204-4で得られた化合物 (異性体B) 12.9g を出発原料として、表題化合物 5.10g (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 482 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 458 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.60 - 1.67 (m, 1 H) 1.85 - 1.91 (m, 1 H) 1.97 - 2.15 (m, 1 H) 2.56 (s, 3 H) 2.61 - 2.69 (m, 3 H) 3.30 - 3.35 (m, 2 H) 3.55 (brs, 3 H) 4.37 - 4.49 (m, 1 H) 4.53 - 4.69 (m, 2 H) 4.76 - 5.11 (m, 1 H) 6.71 (dd, $J=15.6, 8.3$ Hz, 2 H) 6.95 - 7.03 (m, 1 H) 7.05 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H) 7.16 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H) 7.94 - 8.16 (m, 1 H) 8.70 - 8.91 (m, 1 H)

工程 204-6 : (4R) -1- (5-クロロ-3- [5- (ヒドロキシメチル) -2-メトキシフェニル] -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 204-5 で得られた化合物 3.09 g、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 2.05 g を出発原料として、表題化合物 2.68 g (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -160^\circ$ ($c=0.160$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 714 ($[M+H]^+$), 736 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

20. 712 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.84 - 1.89 (m, 1 H) 1.98 - 2.10 (m, 1 H) 2.47 - 2.50 (m, 4 H) 2.64 - 2.80 (m, 3 H) 3.11 - 3.27 (m, 1 H) 3.50 - 3.68 (m, 5 H) 3.88 (s, 3 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 4.54 - 4.60 (m, 1 H) 4.63 - 4.70 (m, 1 H) 4.77 - 4.94 (m, 1 H) 6.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.85 - 6.88 (m, 1 H) 6.93 (dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 1 H) 7.21 - 7.31 (m, 1 H) 7.85 - 8.03 (m, 2 H) 8.27 - 8.42 (m, 1 H)

工程204-7: (4R)-1-(5-クロロ-3-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合

5 成

工程204-6で得られた化合物 1.16 gのCHCl₃ (8.1 ml) 溶液に二酸化マンガン 5.62 gを加え、15時間攪拌した。反応後、セライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、移動相: MeOH/CHCl₃=2/98; v/v)に

10 より精製し、表題化合物 975 mg (無色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 712([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 710([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.27 - 4.76 (m, 2 H) 1.74 - 1.85 (m, 1 H) 1.94 - 2.16 (m, 1 H) 2.28 - 2.49 (m, 3 H) 2.51 - 2.73 (m, 3 H) 3.08 - 3.39 (m, 1 H) 3.49 - 3.79 (m, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 4.47 - 4.56 (m, 15 1 H) 4.57 - 4.79 (m, 1 H) 6.82 - 6.86 (m, 2 H) 6.90 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H) 6.93 - 7.11 (m, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H) 7.80 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 8.22 - 8.64 (m, 2 H) 9.86 (s, 1 H)

工程204-8: (4R)-1-(5-クロロ-3-{5-[(ジエチルアミノ)メチル]-2-メトキシフェニル}-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程195-1と同手法により、工程204-7で得られた化合物 10125 mg、ジエチルアミン (18 μl)を出発原料として、表題化合物 31.0 mg (無色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 769([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 767([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.79 - 4.83 (m, 31 H) 6.58 - 8.52 (m, 9 H)

実施例 205

(4R)-1-(5-クロロ-3-(5-{[エチル(メチル)アミノ]メチル}-2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-
5 インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 195-1 と同手法により、工程 204-1 で得られた化合物 105 mg、メチルエチルアミン (63 μ l) を出発原料として、表題化合物 53.1 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{20} = -17.9^\circ$ ($c = 0.088$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 755 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 777 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 753 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.98 - 4.85 (m, 29 H) 6.57 - 8.45 (m, 9 H)

実施例 206

(4R)-1-(5-クロロ-3-{2-メトキシ-5-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-
20 インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 195-1 と同手法により、工程 204-1 で得られた化合物 200 mg、40%メチルアミンのMeOH溶液 (0.2 ml) を出発原料として、表題化合物 124 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{20} = -17.5^\circ$ ($c = 0.092$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 727 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), (ESI neg.) m/z : 725 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.09 - 3.83 (m, 20 H) 3.87 (s, 3 H) 4.34 - 4.87 (m, 2 H) 6.62 - 6.73 (m, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.92 (dd,

J=8.9, 2.1 Hz, 1 H) 6.94 - 7.19 (m, 2 H) 7.20 - 7.23 (m, 1 H) 7.60 - 7.81 (m, 1 H) 7.81 - 7.89 (m, 1 H) 8.22 - 8.46 (m, 1 H)

実施例 207

5 (4R) - 1 - (5-クロロ-3- {5- [(シクロプロピルアミノ) メチル] - 2-メトキシフェニル} - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

10 工程 196-5 にて得られた化合物 250 mg、シクロプロピルアミン 40 mg 及び酢酸 42 mg の CHCl_3 (3 ml) 溶液に、氷冷下水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 149 mg を加え、1 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、 EtOAc にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。

15 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 N、移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=9/1 \sim 4/1$; v/v) により精製し、表題化合物 199 mg を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.0^\circ$ ($c=0.045$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 753 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 775 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :
20 751 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.23 - 0.60 (m, 4 H), 1.56 - 1.99 (m, 6 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 2.36 - 2.61 (m, 3 H), 2.66 - 2.93 (m, 3 H), 3.05 - 3.65 (m, 3 H), 3.69 - 3.75 (m, 1 H), 3.76 - 3.85 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.42 - 4.60 (m, 1 H), 4.69 - 4.84 (m, 1 H), 6.64 - 6.72 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.93 (dd, $J=9.17$, 2.29 Hz, 1 H), 6.98 - 7.12 (m, 1 H), 7.17 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J=8.71$, 2.29 Hz, 1 H), 7.69 - 7.82 (m, 1 H), 7.86 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H), 8.28 - 8.42 (m, 1 H)

実施例 208

(4R)-1-(5-クロロ-3-(5-{[シクロプロピル(メチル)アミノ]メチル}-2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)の合成

5 プロリンアミド(左旋性異性体)の合成

実施例111と同様の操作により、実施例207にて得られた化合物 180 mg及び37%ホルムアルデヒド水溶液 39 mgを出発原料とし、表題化合物 80 mg(アモルファス)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -17.4^\circ$ ($c=0.365$, CHCl_3)

10 MS (ESI pos.) m/z : 767($[\text{M}+\text{H}]^+$), 789($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 765($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.23 - 0.60 (m, 4 H), 1.12 - 1.33 (m, 1 H), 1.76 - 1.86 (m, 5 H), 2.04 - 2.12 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.34 - 2.92 (m, 6 H), 3.29 - 3.79 (m, 3 H), 3.85 - 3.92 (m, 3 H), 4.41 - 4.83 (m, 2 H), 6.58 - 6.75 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.92 (dd, $J=9.17$, 2.29 Hz, 1 H), 6.96 - 7.18 (m, 2 H), 7.22 (dd, $J=8.71$, 2.29 Hz, 1 H), 7.59 - 7.80 (m, 1 H), 7.86 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H), 8.28 - 8.44 (m, 1 H)

15

実施例209

20 (4R)-1-(5-クロロ-3-[5-(1-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

25 工程203-1で得られた化合物 1.20 gのTHF (8.4 ml)溶液に、 -78°C 下、 0.84 mol/L メチルマグネシウムヨージドの Et_2O 溶液(7 ml)を15分かけて滴下し、同温下2時間攪拌した。更に氷冷下にて1時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液及び CHCl_3 を加え、分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、

溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、移動相：MeOH/CHCl₃=2/98；v/v）により精製し、表題化合物 1.03 g（無色アモルファス）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 728([M+H]⁺), 750([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

5 726([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.19 - 4.92 (m, 24 H) 6.67 - 8.42 (m, 9 H)

実施例 210

10 (4R)-1-(3-(5-アセチル-2-メトキシフェニル)-5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド（左旋性異性体）の合成

15 工程204-1と同手法により、実施例209にて得られた化合物 943 mgを出発原料として、表題化合物 682 mg（無色アモルファス）を得た。

[α]_D²⁰ = -178° (c=0.121, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 726([M+H]⁺), 748([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

724([M-H]⁻)

20 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.49 - 1.65 (m, 3 H) 1.78 - 1.88 (m, 1 H) 1.96 - 2.15 (m, 1 H) 2.35 - 2.52 (m, 3 H) 2.61 - 2.77 (m, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 3.08 - 3.35 (m, 1 H) 3.51 - 3.82 (m, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 4.49 - 4.57 (m, 1 H) 4.66 - 4.89 (m, 1 H) 6.82 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 6.94 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H) 6.99 - 7.13 (m, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 1 H) 7.85 - 7.99 (m, 2 H) 8.25 - 8.41 (m, 1 H) 8.41 - 8.64 (m, 1 H)

実施例 211

(4R)-1-(5-クロロ-3-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエ

チル) - 2-メトキシフェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 5 実施例209と同手法により、実施例210にて得られた化合物 129mgを出発原料として、表題化合物 59.6mg (無色アモルファス)を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 742([M+H]⁺), 764([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 740([M-H]⁻).

$[\alpha]_D^{25} = -11.8^\circ$ (c=0.092, CHCl₃)

- 10 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.02 - 3.92 (m, 20 H) 3.87 (s, 3 H) 4.28 - 4.59 (m, 2 H) 4.62 - 4.90 (m, 1 H) 6.69 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 6.99 - 7.17 (m, 1 H) 7.22 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.73 - 7.93 (m, 1 H) 7.94 - 8.13 (m, 1 H) 8.20 - 8.51 (m, 1 H)

15

実施例212

- (4R) - 1 - [5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 3 - (2-メトキシ-5-ビニルフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
- 20 窒素気流下、メチルトリフェニルホスホニウム プロミド 3.00gのTHF (50ml) 溶液に氷冷下、1:59mol/L n-ブチルリチウム n-ヘキサン溶液 (5.30ml) を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷し、実施例196-5にて得られた化合物 1.00gを加え、室温で2時間攪拌した。
- 25 飽和NH₄Cl水溶液を加え、EtOAcにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60N、移動相: CHCl₃/MeOH=50/1~20/1; v/v) により精製し、表題化合物 801mg (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -21.2^\circ$ ($c = 0.312$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 710 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 732 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

708 ($[\text{M}-\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.31 – 1.48 (m, 1 H), 1.65 – 1.83

- 5 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.67 – 2.81 (m, 3 H), 3.09 – 3.20 (m, 1 H),
3.52 – 3.67 (m, 3 H), 3.86 – 3.88 (m, 3 H), 4.56 – 4.68 (m, 1 H), 4.71
– 4.81 (m, 1 H), 5.16 (d, $J=11.00$ Hz, 1 H), 5.72 (d, $J=16.96$ Hz, 1 H),
6.60 (dd, $J=17.42$, 11.00 Hz, 1 H), 6.71 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H), 6.86 –
6.87 (m, 1 H), 6.93 (dd, $J=9.17$, 2.29 Hz, 1 H), 7.06 – 7.15 (m, 1 H),
10 7.21 – 7.27 (m, 1 H), 7.42 – 7.48 (m, 2 H), 7.48 – 7.56 (m, 1 H), 7.80
– 7.94 (m, 1 H), 8.27 – 8.34 (m, 1 H)

実施例 213

(4R) – 1 – (5-クロロ-3- (5-エチル-2-メトキシフェニル) –
15 1 – [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル) – 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) – 4-
ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
実施例 114 と同様の操作により、実施例 212 にて得られた化合物 300
mg を出発原料とし、表題化合物 151 mg (アモルフアス) を得た。

- 20 $[\alpha]_D^{25} = -17.0^\circ$ ($c = 0.401$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 712 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 734 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

710 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.18 (t, $J=7.57$ Hz, 3 H), 1.27 –

- 1.84 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.35 – 2.46 (m, 3 H), 2.51 – 2.63 (m, 2
25 H), 2.69 – 2.83 (m, 3 H), 3.11 – 3.27 (m, 1 H), 3.45 – 3.62 (m, 3 H),
3.85 – 3.89 (m, 3 H), 4.54 – 4.62 (m, 1 H), 4.68 – 4.81 (m, 1 H), 6.67
(d, $J=8.71$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.92 (dd, $J=9.17$, 2.29 Hz, 1 H),
7.04 (dd, $J=8.25$, 2.29 Hz, 1 H), 7.07 – 7.15 (m, 1 H), 7.22 (dd,

$J=9.17, 2.29$ Hz, 1 H), 7.41 – 7.75 (m, 1 H), 7.86 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H)

実施例 2 1 4

- 5 (4R) – 1 – (5 – クロロ – 3 – {2 – メトキシ – 5 – [プロパー – 1 – エン – 1 – イル] フェニル} – 1 – { [4 – メトキシ – 2 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インドール – 3 – イル) – 4 – ヒドロキシ – N, N – ジメチル – L – プロリンアミドの合成

- 10 実施例 2 1 2 と同様の操作により、工程 1 9 6 – 5 にて得られた化合物 3 0 0 m g 及びエチルトリフェニルホスホニウム プロミド 7 8 2 m g を出発原料とし、表題化合物 3 0 5 m g (アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 724 ($[M+H]^+$), 746 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

722 ($[M-H]^-$)

- 15 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.05 – 1.25 (m, 3 H), 1.74 – 1.90 (m, 2 H), 1.93 – 2.03 (m, 1 H), 2.21 – 2.31 (m, 3 H), 2.67 – 2.83 (m, 3 H), 3.10 – 3.24 (m, 1 H), 3.53 – 3.71 (m, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.47 – 4.88 (m, 2 H), 5.64 – 5.76 (m, 1 H), 6.12 – 6.37 (m, 1 H), 6.69 (dd, $J=32.55, 8.71$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.92 (dd, $J=9.17, 2.29$ Hz, 1 H), 7.04 – 20 7.16 (m, 2 H), 7.18 – 7.27 (m, 1 H), 7.40 – 7.54 (m, 1 H), 7.68 – 7.75 (m, 1 H), 7.86 (dd, $J=8.71, 3.21$ Hz, 1 H), 8.25 – 8.35 (m, 1 H)

実施例 2 1 5

- (4R) – 1 – (5 – クロロ – 3 – (2 – メトキシ – 5 – プロピルフェニル) – 1 – { [4 – メトキシ – 2 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} – 2 – オキソ – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – インドール – 3 – イル) – 4 – ヒドロキシ – N, N – ジメチル – L – プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
25 実施例 1 1 4 と同様の操作により、実施例 2 1 4 にて得られた化合物 3 0 3 m g を出発原料とし、表題化合物 1 0 5 m g (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -18.4^\circ$ ($c = 0.325$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 726 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 748 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

724 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 0.92 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H), 1.10 -
 5 1.22 (m, 1 H), 1.39 - 1.65 (m, 3 H), 1.74 - 1.86 (m, 1 H), 1.97 - 2.14
 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.50 (t, $J=7.57$ Hz, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 3.12
 - 3.29 (m, 1 H), 3.46 - 3.65 (m, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.52 - 4.64 (m,
 1 H), 4.68 - 4.82 (m, 1 H), 6.67 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H),
 6.93 (dd, $J=9.17, 2.29$ Hz, 1 H), 7.02 (dd, $J=8.25, 2.29$ Hz, 1 H), 7.06
 10 - 7.14 (m, 1 H), 7.23 (dd, $J=8.71, 2.29$ Hz, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H),
 7.87 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H)

実施例 216

(4R)-1-(5-クロロ-3-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシ
 15 フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スル
 ホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4
 -ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (右旋性異性体) の合
 成

20 工程 216-1 : エチル (3-ブロモ-4-メトキシフェニル)アセタートの
 合成

エチル (3-ブロモ-4-メトキシフェニル)アセトニトリル 50.0 g の
 EtOH (300 ml) 溶液に濃塩酸 (300 ml) を加え、還流を2時間行
 った。溶媒を減圧下留去した後、EtOAc にて抽出を行った。抽出液を Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。表題化合物
 25 70.0 g (薄黄色オイル状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 273 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.26 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 3.53 (s, 2
 H), 3.88 (s, 3 H), 4.15 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H),
 7.19 (dd, $J=8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H)

工程 216-2: 2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)エタノールの合成

- LAH 10.7 g の THF (600 ml) 溶液にエチル (3-ブロモ-4-メトキシフェニル)アセテート 70.0 g の THF (200 ml) 溶液を内
 5 温-12~3℃にて滴下した。内温0℃以下にて1時間攪拌後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 水和物をゆっくり加えた。発泡終了後、ろ過を行った。ろ液を減圧下濃縮し、表題化合物 45.0 g (薄黄色オイル状) を得た。

MS (CI pos.) m/z : 231 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.79 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H), 3.82 (t,
 10 $J=6.6$ Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J=8.4$, 2.2 Hz, 1 H), 7.42 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H)

工程 216-3: [2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)エトキシ](tert-ブチル)ジメチルシランの合成

- 15 工程 216-2 で得られた化合物 45.0 g の DMF (50 ml) 溶液にイミダゾール 29.0 g、TBSCl 32.0 g を加え、室温にて16時間攪拌した。水を加え、 Et_2O にて抽出を行った。抽出液を Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: $n\text{-ヘキサン}/\text{EtOAc} =$
 20 $10/1$; v/v) により精製し、表題化合物 62.0 g (無色オイル状) を得た。

MS (CI pos.) m/z : 347 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (s, 9 H), 2.75 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 3.78 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H),
 25 7.12 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)

工程 216-4: 3-[5-(2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-メトキシフェニル]-5-クロロ-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 2 1-1 と同手法により、工程 2 1 7-3 で得られた化合物 2 0. 0 g、5-クロロイサチン 7. 5 0 g を出発原料として、表題化合物 8. 0 0 g (薄茶色固体) を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 446([M-H]⁻)

- 5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.02 (s, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 2.81 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.81 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 6.72 - 6.84 (m, 2 H), 7.05 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 7.56 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H)

- 10 工程 2 1 6-5 : (4 R)-1-{3-[5-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-メトキシフェニル]-5-クロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル}-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 2 1-2 と同手法により、工程 2 1 7-4 で得られた化合物 8. 0 0 g

- 15 と (4 R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 1 1. 4 g から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 1. 0 g (異性体 A : 薄黄色固体)、4. 0 g (異性体 B : 紫色アモルファス) を得た。

異性体 A : MS (ESI pos.) m/z : 588([M+H]⁺)

- 20 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.01 (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.81 - 1.89 (m, 1 H), 2.07 - 2.14 (m, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.69 - 2.92 (m, 5 H), 3.57 (s, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.64 - 3.72 (m, 1 H), 3.83 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.92 - 3.99 (m, 1 H), 4.32 - 4.36 (m, 1 H), 6.70 - 6.82 (m, 2 H), 6.87 - 6.93 (m, 1 H), 7.09 - 7.15 (m, 2 H), 7.83 - 7.90 (m, 1 H)

- 25 異性体 B : MS (ESI pos.) m/z : 588([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.00 (s, 6 H), 0.86 (s, 9 H), 1.88 - 4.68 (m, 16 H), 3.58 (s, 3H), 6.69 - 6.77 (m, 2 H), 6.96 - 7.13 (m, 3 H), 7.68 - 7.81 (m, 1 H), 9.28 - 9.40 (m, 1 H)

工程 216-6: (4R)-1-(3-[5-(2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル]-2-メトキシフェニル]-5-クロロ-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (異性体A) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 217-6 で得られた化合物 (異性体A)

1.00 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンクロリド 593 mg を出発原料として、表題化合物 1.00 g (無色アモルファス) を得た。

10 MS (ESI pos.) m/z : 842 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -0.01 (s, 6 H), 0.85 (s, 9 H), 1.67 - 1.74 (m, 1 H), 1.84 - 1.91 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 2.78 - 2.92 (m, 2 H), 3.36 - 3.52 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H); 3.81 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.84 - 3.89 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.13 - 4.22 (m, 1 H), 6.66 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.88 - 6.96 (m, 3 H), 7.08 - 7.12 (m, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

工程 216-7: (4R)-1-(5-クロロ-3-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (右旋性異性体) の合成

氷冷下、工程 216-6 で得られた化合物 500 mg の THF (5.0 ml) 溶液に 1 mol/L TBAF/THF 溶液 (2.6 ml) を滴下した。室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、EtOAc にて抽出した。抽出液を Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: CHC

1₃/MeOH=8/1; v/v) により精製し、表題化合物 320mg (薄黄色固体) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +11.5^\circ$ (c=0.418, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 728 ([M+H]⁺)

- 5 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.64 - 1.73 (m, 1 H), 1.83 - 1.94 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.84 - 2.99 (m, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.83 - 3.94 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.16 - 4.21 (m, 1 H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.87 - 6.95 (m, 3 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H),
10 8.28 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

実施例 217

- (4R)-1-(5-クロロ-3-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 工程 217-1: (4R)-1-(3-[5-(2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル]-2-メトキシフェニル]-5-クロロ-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (異性体B) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 216-5 で得られた化合物 (異性体B) 4.0g を出発原料とし、表題化合物 5.0g (薄紫色アモルファス) を得た。

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 842 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); -0.01 (s, 6 H), 0.84 (s, 9 H), 1.55 - 4.85 (m, 19 H), 3.88 (s, 3 H), 6.67 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.91 - 6.95 (m, 1 H), 7.04 - 7.13 (m, 2 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.54 - 7.68 (m, 1 H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.26 - 8.39 (m, 1 H)

工程 217-2 : (4R)-1-(5-クロロ-3-[5-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 216-7 と同手法により、工程 217-1 で得られた化合物 5.0 g を出発原料とし、表題化合物 3.7 g (薄黄色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -17.6^\circ$ ($c = 0.252$, CHCl_3)

10 MS (ESI pos.) m/z : 728 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.23 - 4.91 (m, 19 H), 3.86 (s, 3 H), 6.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.89 - 6.95 (m, 1 H), 7.02 - 7.15 (m, 2 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 7.65 - 7.79 (m, 1 H), 7.85 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.26 - 8.38 (m, 1 H)

15

実施例 218

(4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(2-オキソエチル)フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (異性体A) の合成

20

DMSO (1.70 ml) に IBX 79 mg を加え、室温にて 10 分間攪拌し、溶解した後に、工程 216-8 で得られた化合物 170 mg を加えた。室温にて一晩攪拌した。反応液に飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、 EtOAc にて抽出した。水、飽和食塩水にて洗浄した後、 Na_2SO_4 にて乾燥を行った。乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。表題化合物 158 mg (薄オレンジ色アモルファス) を得た。

25

MS (ESI pos.) m/z : 726 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.65 - 1.72 (m, 1 H), 1.84 - 1.92 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 3.38 - 3.58 (m, 2 H), 3.50 (s, 3

H), 3.90 (s, 5 H), 3.90 (s, 3 H), 4.15 - 4.24 (m, 1 H), 6.74 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.84 - 7.12 (m, 4 H), 7.24 - 7.33 (m, 1 H), 7.92 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.28 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 9.78 (s, 1 H)

5 実施例 219

(4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(2-オキソエチル)フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (異性体B) の合成

- 10 実施例 218 と同手順にて、工程 217-2 で得られた化合物 2.00 g を出発原料とし、表題化合物 2.00 g (薄黄色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 726 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.50 - 4.90 (m, 18 H), 3.88 (s, 3 H), 6.69 - 7.32 (m, 6 H), 7.58 - 7.73 (m, 1 H), 7.79 - 7.95 (m, 1 H), 8.29 - 8.41 (m, 1 H), 9.69 - 9.77 (m, 1 H)

実施例 220

- (4R)-1-(5-クロロ-3-{5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (右旋性異性体) の合成
- 20 実施例 218 で得られた化合物 150 mg、2 mol/L ジメチルアミンの THF 溶液 (0.22 ml)、酢酸 63 mg、水素化トリアセトキシボウ素ナトリウム 95 mg、CHCl₃ (1.5 ml) の混合液を室温にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、CHCl₃ にて抽出した。抽出液を Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。分取用 TLC プレート (1 mm、移動相 : CHCl₃/MeOH = 8/1 ; v/v) にて精製し、表題化合物 75 mg (無色固体) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +11.4^\circ$ ($c = 0.144$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 755 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.67 - 1.74 (m, 1 H), 1.84 - 1.92 (m, 1 H), 2.32 (s, 6 H), 2.46 (s, 3 H), 2.52 - 2.62 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.75 - 2.91 (m, 2 H), 3.36 - 3.49 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.84 - 3.93 (m, 1 H), 4.18 - 4.22 (m, 1 H), 6.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.87 - 6.97 (m, 3 H), 7.07 - 7.12 (m, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.97 - 8.00 (m, 1 H), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H)

10 実施例 221

(4R)-1-(5-クロロ-3-{5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性

15 体) の合成

実施例 220 と同手法により、実施例 219 で得られた化合物 500 mg、2 mol/L ジメチルアミンの THF 溶液 (0.76 ml) を出発原料とし、表題化合物 300 mg (薄黄色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -16.3^\circ$ ($c = 0.246$, CHCl_3)

20 MS (ESI pos.) m/z : 755 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.29 - 3.73 (m, 23 H), 3.86 (s, 3 H), 4.39 - 4.81 (m, 2 H), 6.57 - 6.72 (m, 1 H), 6.80 - 6.97 (m, 2 H), 6.97 - 7.14 (m, 2 H), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.49 - 7.74 (m, 1 H), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.25 - 8.41 (m, 1 H)

25

実施例 222

(4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(2-モルホリン-4-イルエチル)フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 220 と同手法により、実施例 219 で得られた化合物 500 mg、
モルホリン (0.13 ml) を出発原料とし、表題化合物 300 mg (無色

5 アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -17.0^\circ$ ($c=0.154$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 797 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.31 - 3.68 (m, 23 H), 3.70 (s, 3 H),
3.86 (s, 3 H), 4.45 - 4.83 (m, 1 H), 6.66 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.77 -
10 6.97 (m, 2 H), 7.00 - 7.15 (m, 2 H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H), 7.55 - 7.75
(m, 1 H), 7.85 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.23 - 8.42 (m, 1 H)

実施例 223

(4R)-1-(5-クロロ-3-{2-メトキシ-5-[2-(4-メチルピペ
15 ラジン-1-イル)エチル]フェニル}-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオ
ロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イ
ンドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミ
ド (左旋性異性体) の合成

実施例 220 と同手法により、実施例 219 で得られた化合物 500 mg、
20 1-メチルピペラジン (0.17 ml) を出発原料とし、表題化合物 287
mg (薄黄色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -16.0^\circ$ ($c=0.168$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 810 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.62 - 2.03 (m, 2 H), 2.25 - 3.78
25 (m, 24 H), 2.29 (s, 3 H), 3.87 (s, 32 H), 4.44 - 4.81 (m, 1 H), 6.67
(d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.90 - 6.96 (m, 1 H), 7.02 - 7.16
(m, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.48 - 7.75 (m, 1 H), 7.86 (d, $J=9.2$
Hz, 1 H), 8.15 - 8.49 (m, 1 H)

実施例 224

- (4R)-1-(5-クロロ-3-{5-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 220 と同手法により、実施例 219 で得られた化合物 500 mg、ジエチルアミン (0.16 ml) を出発原料とし、表題化合物 180 mg (薄黄色アモルファス) を得た。

- 10 $[\alpha]_D^{25} = -163^\circ$ ($c=0.200$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 783 ($[M+H]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 0.98 (t, $J=7.1$ Hz, 6 H), 3.81 (s, 23 H), 3.81 (s, 3 H), 6.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.83 - 6.90 (m, 1 H), 6.93 - 7.11 (m, 2 H), 7.11 - 7.19 (m, 1 H), 7.47 - 7.72 (m, 15 1 H), 7.80 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 8.18 - 8.38 (m, 1 H)

実施例 225

- (4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(2-ピペリジン-1-イルエチル)フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 実施例 220 と同手法により、実施例 219 で得られた化合物 600 mg、ピペリジン 129 mg を出発原料とし、表題化合物 250 mg (薄黄色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -162^\circ$ ($c=0.148$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 795 ($[M+H]^+$), MS (ESI neg.) m/z : 793 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.27 - 4.87 (m, 30 H), 3.86 (s, 3 H), 6.58 - 6.73 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.90 - 6.98 (m, 1 H), 6.99 - 7.16

(m, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.50 - 7.73 (m, 1 H), 7.85 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.24 - 8.46 (m, 1 H)

実施例 226

- 5 (4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(2-ピロリジン-1-イルエチル)フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 10 実施例 220 と同手法により、実施例 219 で得られた化合物 350 mg、ピロリジン 75 mg を出発原料とし、表題化合物 110 mg (薄オレンジ色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -16.1^\circ$ (c=0.212, CHCl₃).

MS (ESI pos.) m/z : 781 ([M+H]⁺)

- 15 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.08 - 4.95 (m, 27 H), 3.87 (s, 3 H), 6.57 - 6.76 (m, 1 H), 6.80 - 7.36 (m, 5 H), 7.49 - 7.77 (m, 1 H), 7.85 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.25 - 8.50 (m, 1 H)

実施例 227

- 20 (4R)-1-(5-クロロ-3-(5-{2-[エチル(メチル)アミノ]エチル}-2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 25 実施例 219 で得られた化合物 2.00 g、Et₃N (0.77 ml) の CHCl₃ (20 ml) 懸濁液にメタンスルホンクロライド (0.26 ml) を滴下した。室温にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、CHCl₃ にて抽出した。抽出液を Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し、残渣 2.5 g (粗体、無色アモルファ

ス)を得た。得られた化合物 800mgの CHCl_3 (8.0ml) 溶液にエチルメチルアミン 1.0gを加え80℃にて6時間攪拌した。室温に戻した後、 CHCl_3 にて希釈し、水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用TLCプレート (2mm、移動相： $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=18/1$ ；v/v) にて精製を行い、表題化合物 200mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -16.6^\circ$ ($c=0.212$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 769 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.06 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.35 - 4.85 (m, 24 H), 3.87 (s, 3 H), 6.64 - 6.71 (m, 1 H), 6.84 - 7.24 (m, 5 H), 7.48 - 7.78 (m, 1 H), 7.86 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.20 - 8.46 (m, 1 H)

実施例 228

tert-ブチル 4-{2-[3-(5-クロロ-3-((2S,4R)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-メトキシフェニル]エチル}ピペラジン-1-カルボキシラートの合成

実施例 227と同様な手順により、実施例 219で得られた化合物 2.00g、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 3.3gを出発原料とし、表題化合物 120mg (無色オイル状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 896 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.45 (s, 9 H), 1.49 - 4.86 (m, 27 H), 3.88 (s, 3 H), 6.63 - 6.71 (m, 1 H), 6.82 - 7.25 (m, 5 H), 7.45 - 7.79 (m, 1 H), 7.86 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.26 - 8.41 (m, 1 H)

実施例 229

(4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(2-ピペラジン-1-イルエチル)フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)

フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 実施例 228 で得られた化合物 120 mg に濃塩酸 (3.0 ml) を加え、
- 5 室温にて 30 分間攪拌した。攪拌後の液を、飽和 NaHCO_3 水溶液にあげ、 EtOAc にて抽出を行った。抽出液を Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用 TLC プレート (2 mm、移動相: CHCl_3 / 8M アンモニア MeOH 溶液 = 8 / 1 ; v / v) にて精製を行い、表題化合物 60 mg (無色アモルファス) を得た。
- 10 $[\alpha]_D^{25} = -22.5^\circ$ ($c = 0.032$, CHCl_3)
- MS (ESI pos.) m/z : 796 ($[M+H]^+$)
- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.37 - 4.89 (m, 27 H), 3.91 (s, 3 H), 6.66 - 6.75 (m, 1 H), 6.86 - 6.93 (m, 1 H), 6.92 - 6.99 (m, 1 H), 7.05 - 7.20 (m, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 7.50 - 7.79 (m, 1 H), 7.90 (d,
- 15 $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.27 - 8.46 (m, 1 H)

実施例 230

- (4R)-1-(5-クロロ-3-(5-イソプロピル-2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スル
- 20 ホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
- 工程 230-1: 2-ブロモ-4-イソプロピル-1-メトキシベンゼンの合成
- 25 1-イソプロピル-4-メトキシベンゼン 20.0 g、硝酸アンモニウム 1.07 g、N-プロモスクシンイミド 23.7 g の MeCN (66.5 ml) 溶液を室温にて 1 時間攪拌した。反応液に EtOAc 、飽和 NaHCO_3 水溶液を加えて分液し、水層を EtOAc にて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下

濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60、移動相：EtOAc/n-ヘキサン=1/9、v/v）にて精製し、表題化合物 30.4 gを得た。

MS (CI pos.) m/z : 228([M-1]⁺), 230([M+1]⁺)

- 5 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.53 (s, 6 H), 2.79 - 2.87 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 6.82 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=2.3 Hz, 1 H)

- 10 工程 230-2 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(5-イソプロピル-2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、工程 230-1 で得られた化合物 20.0 g、5-クロロイサチン 10.6 g を出発原料として、表題化合物 16.2 g (淡黄色固体) を得た。

- 15 MS (ESI neg.) m/z : 330([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.18 (d, J=6.9 Hz, 6 H), 2.81 - 2.89 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 6.52 (s, 1 H), 6.65 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=2.3 Hz, 1 H),
20 10.33 (s, 1 H)

- 工程 230-3 : (4R)-1-[5-クロロ-3-(5-イソプロピル-2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 21-2 と同手法により、工程 230-2 で得られた化合物 3.00 g と (4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (9.95 mmol) から、表題化合物の 2 種のジアステレ

オ異性体をそれぞれ 1.55 g (異性体A、無色アモルファス)、2.78 g (異性体B、無色アモルファス)を得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{25} = +20.7^\circ$ ($c = 0.460$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 494 ($[M+Na]^+$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.23 (dd, $J=6.9, 2.3$ Hz, 6 H),
1.60 - 1.66 (m, 1 H), 1.75 - 1.83 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H),
2.86 - 2.94 (m, 1 H), 3.08 - 3.12 (m, 1 H), 3.17 (dd, $J=9.6, 5.5$ Hz, 1 H),
3.41 (s, 3 H), 3.63 (dd, $J=8.7, 6.0$ Hz, 1 H), 4.18 - 4.24 (m, 1 H),
4.54 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 6.44 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H),
6.79 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H),
7.90 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{25} = -21.5^\circ$ ($c = 0.642$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 494 ($[M+Na]^+$)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.10 - 1.19 (m, 6 H), 1.59 - 3.69 (m, 9 H),
1.62 (dd, $J=11.7, 6.2$ Hz, 1 H), 1.76 - 1.88 (m, 1 H), 3.42 (s, 3 H),
4.26 - 4.33 (m, 1 H), 4.61 - 4.74 (m, 1 H), 4.82 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H),
6.69 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H),
7.06 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1 H),
7.69 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H)

20

工程230-4: (4R)-1-(5-クロロ-3-(5-イソプロピル-2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド

25 (左旋性異性体)の合成

実施例2と同手法により、工程230-3で得られた化合物(異性体B) 800 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 542 mgを出発原料として、表題化合物 750 mg (無色アモルファス)を得た。

$$[\alpha]_D^{25} = -168^\circ \quad (c=0.450, \text{CHCl}_3)$$

MS (ESI pos.) m/z : 726([M+H]⁺), 748([M+Na]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.13 - 1.22 (m, 6 H), 1.35 - 3.91 (m, 13 H), 2.46 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.51 - 4.58 (m, 1 H), 4.61 - 4.79 (m, 1 H), 6.67 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.91 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.01 - 7.12 (m, 2 H), 7.21 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.55 - 7.71 (m, 1 H), 7.84 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

実施例 231

10 (4R)-1-(3-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキシノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

15 工程 231-1 : 2-プロモ-4-tert-ブチル-1-メトキシベンゼンの合成

工程 230-1 と同様な手順にて、1-tert-ブチル-4-メトキシベンゼン 20.0 g から、表題化合物 29.3 g (淡茶色オイル) を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 344([M-H]⁻)

20 ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.26 (s, 9 H), 3.33 (s, 3 H), 6.54 - 6.55 (m, 1 H), 6.64 - 6.65 (m, 1 H), 6.74 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.12 - 7.15 (m, 1 H), 7.22 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.79 - 7.81 (m, 1 H), 10.33 (s, 1 H)

25 工程 231-2 : 3-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-5-クロロ-3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程230-2と同様な手順にて、5-クロロイサチン 9.96 g、工程231-1で得られた化合物 20.0 gを出発原料として、表題化合物 16.2 g (黄色固体)を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 344 ($[M-H]^-$)

- 5 1H -NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 1.26 (s, 9 H), 3.33 (s, 3 H), 6.54 - 6.55 (m, 1 H), 6.64 - 6.65 (m, 1 H), 6.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.12 - 7.15 (m, 1 H), 7.22 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 7.79 - 7.81 (m, 1 H), 10.33 (s, 1 H)

- 10 工程231-3 : (4R) - 1 - [3 - (5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル) - 5-クロロ-2'-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 工程21-2と同様な手順にて、工程231-2で得られた化合物 3.00 gと(4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドトリフルオロ酢酸塩 (9.54 mmol) から、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 1.71 g (異性体A、無色アモルファス)、2.58 g (異性体B、無色アモルファス)を得た。

異性体A : $[\alpha]_D^{25} = +19.8^\circ$ ($c=0.243$, $CHCl_3$)

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 508 ($[M+Na]^+$)

- 1H -NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 1.31 (s, 9 H), 1.62 - 1.67 (m, 1 H), 1.76 - 1.83 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 3.06 - 3.11 (m, 1 H), 3.12 - 3.17 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.59 - 3.65 (m, 1 H), 4.19 - 4.25 (m, 1 H), 4.57 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 6.42 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 6.74 - 6.79 (m, 2 H), 7.13 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J=8.7, 2.8$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H)

異性体B : $[\alpha]_D^{25} = -20.6^\circ$ ($c=0.488$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 508 ($[M+Na]^+$)

- ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.17 - 1.28 (m, 9 H), 1.56 - 3.77 (m, 4 H), 1.60 - 1.67 (m, 1 H), 1.77 - 1.93 (m, 1 H), 2.50 - 2.51 (m, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 4.24 - 4.31 (m, 2 H), 4.57 - 4.71 (m, 1 H), 4.83 (d, J=4.1 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.74 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1 H), 7.70 - 8.01 (m, 1 H), 10.45 (s, 1 H)

- 工程 231-4 : (4R) - 1 - (3 - (5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル) - 5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 実施例 2 と同手法により、工程 231-3 で得られた化合物 (異性体 B) 800 mg、4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 526 mg を出発原料として、表題化合物 600 mg (無色アモルファス) を得た。

- $[\alpha]_D^{25} = -17.5^\circ$ (c = 0.531, CHCl₃)
 MS (ESI pos.) m/z : 740 ([M+H]⁺), 762 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 738 ([M-H]⁻)
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.21 - 1.31 (m, 9 H), 1.42 - 3.92 (m, 11 H), 2.53 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.50 - 4.57 (m, 1 H), 4.60 - 4.79 (m, 1 H), 6.68 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.93 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1 H), 6.98 - 7.14 (m, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 2 H), 7.72 - 7.89 (m, 1 H), 7.86 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.29 - 8.42 (m, 1 H)

25

実施例 232

(4R) - 1 - (3 - (5-sec-ブチル-2-メトキシフェニル) - 5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イ

ル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 232-1: 2-ブロモ-4-sec-ブチル-1-メトキシベンゼンの合成

- 5 工程 230-1 と同様な手順にて、1-sec-ブチル-4-メトキシベンゼン 26.0 g から、表題化合物 36.6 g (淡茶色オイル) を得た。

MS (CI pos.) m/z : 243 ($[M-1]^+$), 245 ($[M+1]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.80 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.19 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.49 - 1.58 (m, 2 H), 2.48 - 2.55 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 6.82 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H)
- 10

工程 232-2: 3-(5-sec-ブチル-2-メトキシフェニル)-5-クロロ-3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

15

工程 230-2 と同様な手順にて、5-クロロイサチン 9.96 g、工程 232-1 で得られた化合物 20.0 g より、表題化合物 16.5 g (黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 368 ($[M+\text{Na}]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 0.83 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.23 (t, $J=6.6$ Hz, 3 H), 1.52 - 1.66 (m, 2 H), 2.57 - 2.67 (m, $J=6.4$ Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 6.60 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.79 - 6.85 (m, 2 H), 7.08 - 7.13 (m, 1 H), 7.21 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.67 (m, 1 H), 10.41 (s, 1 H)
- 20

25

工程 232-3: 3-(5-sec-ブチル-2-メトキシフェニル)-3, 5-ジクロロ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 230-3 と同様な手順にて、工程 232-2 で得られた化合物 3.00 g から表題化合物 5.16 g (粗体) を得た。精製することなく次工程に付した。

MS (ESI pos.) m/z : 386 ($[M+Na]^+$)

- 5 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 0.88 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.28 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.59 - 1.69 (m, 2 H), 2.63 - 2.70 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 4.30-4.40 (m, 1 H), 6.74 (dd, $J=8.3$, 2.8 Hz, 1 H), 6.84 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H)

10

工程 232-4 : (4R) - 1 - [3 - (5 - s e c - プチル - 2 - メトキシフェニル) - 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - L - プロリンアミドの合成

- 15 工程 230-4 と同様な手順にて、工程 232-3 で得られた化合物 5.10 g、(4R) - 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - L - プロリンアミドトリフルオロ酢酸塩 (9.54 mmol) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ、1.27 g (異性体 A : 無色アモルファス)、2.49 g (異性体 B : 無色アモルファス) を得た。

- 20 異性体 A : MS (ESI pos.) m/z : 508 ($[M+Na]^+$)

- 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 0.82 - 0.89 (m, 3 H) 1.27 (d, $J=6.88$ Hz, 3 H) 1.61 - 1.67 (m, 1 H) 1.82 - 1.90 (m, 1 H) 2.08 - 2.15 (m, 1 H) 2.62 - 2.72 (m, 4 H) 2.74 - 2.86 (m, 3 H) 3.36 (d, $J=22.47$ Hz, 1 H) 3.51 - 3.56 (m, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.69 (d, $J=12.38$ Hz, 1 H) 3.93 - 3.99 (m, 1 H) 4.34 (d, $J=3.67$ Hz, 1 H) 6.74 (dd, $J=8.25$, 4.13 Hz, 1 H) 6.78 (d; $J=8.25$ Hz, 1 H) 6.85 (d, $J=12.38$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.10 (m, 1 H) 7.12 (dd, $J=8.25$, 1.83 Hz, 1 H) 7.77 - 7.98 (m, 1 H) 8.50 - 8.71 (m, 1 H)

異性体 B : MS (ESI pos.) m/z : 508 ($[M+Na]^+$)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.81 - 0.87 (m, 3 H) 1.17 - 1.25 (m, 3 H) 1.45 - 1.65 (m, 2 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 2.05 - 2.19 (m, 1 H) 2.51 - 2.67 (m, 5 H) 2.68 - 2.87 (m, 3 H) 3.31 - 3.54 (m, 1 H) 3.58 (d, J=2.75 Hz, 3 H) 4.55 - 4.65 (m, 1 H) 4.75 - 5.01 (m, 1 H) 6.70 - 6.79 (m, 2 H) 6.95 - 7.01 (m, 1 H) 7.02 - 7.06 (m, 1 H) 7.07 (dd, J=8.25, 1.83 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=11.00 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H)

- 工程232-5 : (4R) -1- (3- (5-sec-ブチル-2-メトキシフェニル) -5-クロロ-1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 実施例2と同手法により、工程232-4で得られた化合物 (異性体B) 630mgを出発原料とし表題化合物 472mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -17.3^\circ$ (c=0.135, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 740 ([M+H]⁺), 762 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 738 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.71 - 0.82 (m, 3 H) 1.05 - 1.20 (m, 3 H) 1.31 - 2.10 (m, 6 H) 2.40 - 2.57 (m, 4 H) 2.64 - 2.84 (m, 3 H) 3.02 - 3.30 (m, 1 H) 3.31 - 3.64 (m, 3 H) 3.79 - 3.88 (m, 3 H) 4.44 - 4.57 (m, 1 H) 4.57 - 4.79 (m, 1 H) 6.64 (t, J=8.7 Hz, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.90 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H) 6.94 - 7.11 (m, 2 H) 7.19 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 7.44 - 7.70 (m, 1 H) 7.82 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 8.24 - 8.35 (m, 1 H)

実施例233

(4R) -1- {5-クロロ-1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -3- [2- (メチルチオ) フェニル] -

2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル}-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 工程 233-1: 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-[2-(メチルチオ)フェニル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、1-ブロモ-2-(メチルチオ)ベンゼン 15.0 g、5-クロロイサチン 10.3 g を出発原料として、表題化合物 11.5 g (橙赤色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 306($[M+H]^+$), (ESI neg.) m/z : 304($[M-H]^-$)

- 10 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.10 (s, 3 H) 6.67 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.83 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 7.23 (dd, $J=8.3$, 2.3 Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=3.2$ Hz, 2 H) 7.86 - 7.95 (m, 1 H) 10.57 (s, 1 H)

- 工程 233-2: (4R)-1-{5-クロロ-3-[2-(メチルチオ)フェニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル}-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 工程 28-2 と同手法により、工程 233-1 で得られた化合物 5.00 g と (4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (21:3 mmol) から、表題化合物のジアステレオ異性体混合物 5.59 g (褐色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 446($[M+H]^+$), 468($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 444($[M-H]^-$)

- 1H -NMR (600 MHz, CDCl $_3$) δ (ppm): 1.72 - 2.80 (m, 11 H) 3.44 - 4.69 (m, 4 H) 6.67 - 6.82 (m, 1 H) 6.96 - 7.46 (m, 5 H) 8.25 (s, 0.6 H) 8.41 (d, $J=7.8$ Hz, 0.4 H) 8.78 (s, 0.6 H) 9.15 (s, 0.4 H)

工程 233-3: (4R)-1-{5-クロロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-[2-(メチルチオ)フェニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル

ル} - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 233-2 で得られた化合物 2.10 g の DMF (20 ml) 溶液に、氷冷下、NaH 198 mg を加え、1 時間攪拌した。その後、4-メトキシ-
 5 - 2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンル クロリド 1.44 g の DMF (4 ml) 溶液を加え 12 時間攪拌した。反応終了後氷冷下にて水を加え CHCl_3 で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (クロマトレックス NH、移動相: $\text{MeCN}/\text{EtOAc} = 1/$
 10 $1; v/v$) により精製した後、 CHCl_3 - EtOAc より再結晶を行い表題化合物 2 種のジアステレオ異性体の一方 849 mg (異性体 A: 無色固体) を得た。濾液を減圧下濃縮し、得られ残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 2/98; v/v$) により精製し、827 mg (異性体 B: 無色アモルファス) を得た。

15 異性体 A: $[\alpha]_D^{30} = +149^\circ$ ($c = 0.118$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 700 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 722 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 698 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.71 - 1.78 (m, 1 H) 2.03 (s, 3 H)
 2.04 - 2.08 (m, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 3.30 - 3.35 (m, 1 H)
 20 3.37 - 3.44 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.03 - 4.08 (m, 1 H) 4.28 - 4.33 (m, 1 H) 6.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 6.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H) 6.91 (dd, $J = 8.7$, 2.3 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H) 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H) 8.27 - 8.32 (m, 1 H) 8.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H)

25 異性体 B: $[\alpha]_D^{30} = -208^\circ$ ($c = 0.106$; CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 700 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 722 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 698 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.32 - 4.68 (m, 19 H) 6.71 - 8.48 (m, 10 H)

実施例 234

- (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシベンジル)-1-{[4-
 5 メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オ
 キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-
 N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 234-1: 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシベンジ
 ル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 工程 21-1 と同手法により 2-メトキシベンジルクロライド 4. 50 g、
 10 5-クロロイサチン 4. 34 g を出発原料として、表題化合物 2. 19 g
 (橙赤色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 304 ($[M+H]^+$), 326 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :
 302 ($[M-H]^-$)

- ¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.86 - 3.25 (m, 2 H) 3.43 (s, 3
 15 H) 6.11 - 7.10 (m, 7 H) 10.19 (s, 1 H)

工程 234-2: (4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシベンジ
 ル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-
 ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 工程 28-2 と同手法により、工程 234-1 で得られた化合物 4. 57
 20 g と (4R)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド ト
 リフルオロ酢酸塩 (18. 1 mmol) から、表題化合物のジアステレオ混合
 物 4. 26 g (褐色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 434 ($[M+H]^+$), 466 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

- 25 442 ($[M-H]^-$)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.57 - 5.26 (m, 18 H) 6.39 - 7.15
 (m, 7 H) 10.26 (s, 0.5H) 10.36 (s, 0.5 H)

工程 234-3: (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシベンジル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 5 実施例 2 と同手法により、工程 234-2 で得られた化合物 800 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 550 mg を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性をそれぞれ 64.4 mg (異性体 A: 無色アモルファス)、64.2 mg (異性体 B: 無色アモルファス) を得た。

- 10 異性体 A: $[\alpha]_D^{20} = -58, 3^\circ$ ($c = 0.106, \text{CHCl}_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 698 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 720 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 696 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.84 - 1.90 (m, 1 H) 2.04 - 2.10 (m, 1 H) 2.57 (d, $J=10.6$ Hz, 1 H) 2.75 - 2.81 (m, 3 H) 2.89 (s, 3 H)

- 15 2.95 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H) 3.34 - 3.39 (m, 1 H) 3.45 (dd, $J=10.3, 4.4$ Hz, 1 H) 3.49 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.24 - 4.30 (m, 1 H) 4.76 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 6.50 - 6.59 (m, 2 H) 6.65 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.91 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1 H) 7.05 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.15 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.58 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 8.25 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H)

- 20 1 H)

異性体 B: MS (ESI pos.) m/z : 698 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 720 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 696 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.83 - 1.89 (m, 2 H) 2.39 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.25 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H) 3.49 (s, 3 H) 3.58 - 3.64 (m, 2 H) 3.74 (dd, $J=11.0, 4.6$ Hz, 1 H) 3.85 (dd, $J=11.2, 3.0$ Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 4.45 - 4.50 (m, 1 H) 6.44 - 6.49 (m, 2 H) 6.55 - 6.59 (m, 1 H) 6.79 (brs, 1 H) 6.95 (dd, $J=9.2, 2.3$ Hz, 1 H) 6.98 - 7.02 (m, 1 H) 7.13 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 8.24 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H)

実施例 235

- (4R)-1-[5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-(1-ナフチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 235-1: 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(1-ナフチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 工程 21-1 と同手法により、1-ナフチルプロマイド 4.34 g、5-クロロイサチン 2.81 g を出発原料として、表題化合物 4.30 g (黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 322 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 308 ($[M-H]^-$)

- 1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.89 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.09 (m, 2 H), 7.29 - 7.50 (m, 3 H), 7.52 - 7.64 (m, 2 H), 7.94 (dd, $J=7.6, 4.0$ Hz, 3 H), 10.87 (s, 1 H)

- 工程 235-2: (4R)-1-[5-クロロ-3-(1-ナフチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 工程 21-2 と同手法により、工程 235-1 で得られた化合物 1.00 g と (4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 628 mg から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 203 mg (異性体 A: 橙色アモルファス)、221 mg (異性体 B: 橙色アモルファス) を得た。

異性体 A: $[\alpha]_D^{25} = +56.5^\circ$ ($c=0.046$, $CHCl_3$)

MS (ESI neg.) m/z : 448 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.56 - 4.95 (m, 13 H), 6.68 - 8.11 (m, 10 H), 10.41 (s, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -42.3^\circ$ ($c = 0.105$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 472 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 448 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.58 – 2.81 (m, 9 H), 3.09 – 3.29 (m, 2 H), 4.45 – 4.96 (m, 2 H), 6.90 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.26 (dd, $J=8.3, 2.1$ Hz, 2 H), 7.32 – 8.12 (m, 6 H), 10.99 (s, 1 H)

工程 235-3 : (4R) - 1 - [5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3 - (1-ナフチル) - 2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 235-2 で得られた化合物 (異性体 B)

150 mg、4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 135 mg を出発原料として、表題化合物 148 mg (無色アモルファス) を得た。

15 $[\alpha]_D^{25} = -28.5^\circ$ ($c = 0.534$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 704 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 726 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 702 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.74 – 2.89 (m, 9 H), 3.53 (dd, $J=9.7, 5.2$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 4.56 – 4.90 (m, 2 H), 6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.09 – 7.84 (m, 8 H), 7.97 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H)

実施例 236

(4R) - 1 - (5-クロロ-3 - [5 - (シアノメチル) - 2-メトキシフェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例203で得られた化合物(異性体B) 350 mgとPy 87 mgのCHCl₃ (3 ml) 溶液に、氷冷下、塩化チオニル 87 mgのCHCl₃

(1 ml) 溶液を滴下した。同温にて1時間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、EtOAcにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂

- 5 SO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し、残渣を 328 mg 得た。得られた残渣のMeCN (8 ml) 溶液に、シアニ化カリウム 319 mg 及び、18-クラウン-6-エーテル 13 mg を加え、1時間還流した。水を加え、EtOAcにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂SO₄にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得ら
10 れた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60N、移動相: CHCl₃/MeOH=20/1~9/1; v/v) により精製し、表題化合物 276 mg 得た。

$[\alpha]_D^{25} = -15.0^\circ$ ($c=0.226$, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 723([M+H]⁺), 745([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

- 15 721([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.63 - 1.92 (m, 2 H), 2.17 - 2.32 (m, 3 H), 2.67 - 2.80 (m, 3 H), 2.82 - 2.92 (m, 3 H), 2.97 - 3.04 (m, 1 H), 3.23 - 3.52 (m, 3 H), 3.76 - 3.84 (m, 3 H), 4.09 - 4.18 (m, 1 H), 4.24 - 4.34 (m, 1 H), 4.63 - 4.73 (m, 1 H), 6.54 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.76
20 (s, 1 H), 6.83 (dd, J=8.94, 2.52 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J=8.25, 1.83 Hz, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 7.13 (dd, J=8.71, 2.29 Hz, 1 H), 7.41 - 7.57 (m, 1 H), 7.75 (d, J=9.17 Hz, 1 H), 8.18 - 8.28 (m, 1 H)

実施例237

- 25 (4R) - 1 - (5-クロロ-3 - [4 - (ヒドロキシメチル) - 2-メトキシフェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成
工程237-1: (4-ブロモ-3-メトキシフェニル) メタノールの合成

- 3-メトキシベンジルアルコール 5.00 g の MeCN-水 (180 ml、
1:1) 溶液に亜硫酸水素ナトリウム 8.60 g、臭素酸ナトリウム 8.
19 g を加え、室温にて、2 時間攪拌した。反応後、10%チオ硫酸ナトリウ
ム水溶液、Et₂O を加えて分液した。有機層を 5% K₂CO₃ 水溶液、水、飽
5 和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下
留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動
相: EtOAc/n-ヘキサン=1/4; v/v) により精製し、表題化合物
5.02 g (無色固体) を得た。

MS (EI pos.) m/z : 216 ([M]⁺)

- 10 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 3.80 (s, 3 H) 4.70 (s, 2 H) 6.71
(dd, J=8.7, 3.2 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=3.2 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.7 Hz, 1
H)

- 工程 237-2 : [(4-ブromo-3-メトキシベンジル) オキシ] (ter
15 t-ブチル) ジメチルシランの合成

工程 216-3 と同手法により、工程 237-1 で得られた化合物 5.0
2 g を出発原料として、表題化合物 6.99 g (無色油状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 357 ([M+Na]⁺)

- 20 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.07 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 3.74
(s, 3 H) 4.63 (s, 2 H) 6.61 (dd, J=8.7, 3.2 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=3.2 Hz,
1 H) 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

- 工程 237-3 : 3- [4- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル]
オキシ] メチル) -2-メトキシフェニル] -5-クロロ-3-ヒドロキシ-
25 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、工程 237-2 で得られた化合物 6.99
g、5-クロロイサチン 3.21 g を出発原料として、表題化合物 1.6
6 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 434 ($[M+H]^+$), 456 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

432 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; -0.12 (d, $J=11.0$ Hz, 6 H) 0.80 (s, 9 H) 3.29 (s, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 4.24 - 4.33 (m, 1 H) 6.71 - 6.74 (m, 1 H) 6.79 (dd, $J=8.71, 2.8$ Hz, 1 H) 6.87 - 6.90 (m, 1 H) 7.05 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H) 7.29 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1 H) 7.37 - 7.45 (m, 1 H) 10.62 (s, 1 H)

工程 237-4 : (4R) -1- {3- [4- ({tert-ブチル (ジメチル) シリル) オキシ} メチル) -2-メトキシフェニル] -5-クロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 28-2 と同手法により、工程 237-3 で得られた化合物 1. 64 g、(4R) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド トリフルオロ酢酸塩 (5. 67 mmol) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性をそれぞれ 901 mg (異性体 A : 無色固体)、288 mg (異性体 B : 無色アモルファス) を得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{29} = +15.3^\circ$ ($c=0.117$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 574 ($[M+H]^+$), 596 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

20 572 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; -0.16 (d, $J=9.6$ Hz, 6 H) 0.19 - 4.72 (m, 18 H) 0.80 (m, 9 H) 6.77 - 9.02 (m, 7 H)

異性体 B : MS (ESI pos.) m/z : 574 ($[M+H]^+$), 596 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 572 ($[M-H]^-$)

25 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; -0.12 (d, $J=3.2$ Hz, 6 H) 0.82 (s, 9 H) 0.90 - 0.94 (m, 1 H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H) 2.33 - 2.61 (m, 4 H) 2.64 - 2.78 (m, 3 H) 2.87 - 3.24 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.02 - 4.29 (m, 1 H) 4.63 - 4.73 (m, 1 H) 4.71 - 4.91 (m, 2 H) 6.66 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H)

6.80 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H) 6.94 - 7.00 (m, 1 H) 7.08 - 7.13 (m, 1 H) 7.18 (brs, 1 H) 7.72 - 7.86 (m, 1 H)

工程 237-5: (4R)-1-(5-クロロ-3-[4-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシフェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

実施例 2 と同手法により、工程 237-4 で得られた化合物 (異性体 B) 278 mg を出発原料とし、表題化合物 168 mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 714([M+H]⁺), 736([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

712([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 2.08 - 2.14 (m, 1 H) 2.32 - 2.42 (m, 1 H) 2.44 - 2.52 (m, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.93 (s, 3 H) 3.06 - 3.14 (m, 1 H) 3.20 - 3.30 (m, 1 H) 3.43 - 3.65 (m, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 4.55 - 4.64 (m, 1 H) 5.16 - 5.38 (m, 2 H) 6.61 (d, J=2.8 Hz, 1 H) 6.69 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1 H) 6.80 - 6.82 (m, 1 H) 6.86 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 2 H) 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.44 - 7.62 (m, 1 H) 7.98 - 8.08 (m, 1 H)

実施例 238

(4R)-1-(5-クロロ-3-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 238-1: 3-(5-クロロ-3-ヒドロキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-メトキシベンゾニトリルの合成

窒素雰囲気下、3-ブプロモ-4-メトキシベンゾニトリル 5.0 g の THF (40 ml) 溶液に、 -78°C 下、 2.67 mol/L n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 8.83 ml を 1 時間かけて滴下し、同温下更に 1 時間攪拌した。

- 5 窒素雰囲気下、5-クロロイサチン 3.57 g の THF (100 ml) 懸濁液に、氷浴下、NaH 865 mg を加え、1 時間攪拌した。その後、先に調製した溶液を滴下した。同温にて 2 時間攪拌した後、飽和 NH_4Cl 水溶液、EtOAc を加えて分液し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: EtOAc / n-ヘキサン = 1 / 1 ~ MeOH / CHCl_3 = 1 / 9 ; v / v) により精製し、表題化合物 460 mg (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : (ESI neg.) m/z : 313 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ; 3.52 (s, 3 H) 6.83 (d, $\text{J}=8.3$ Hz, 1 H) 6.85 (d, $\text{J}=2.3$ Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.07 (d, $\text{J}=8.7$ Hz, 1 H) 7.21 (dd, $\text{J}=8.3, 1.8$ Hz, 1 H) 7.80 (dd, $\text{J}=8.5, 2.1$ Hz, 1 H) 8.09 (d, $\text{J}=2.3$ Hz, 1 H)

- 工程 238-2 : (4R) -1-[5-クロロ-3-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 工程 28-2 と同手法により、工程 238-1 で得られた化合物 459 mg と (4R) -4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド塩酸塩 341 mg から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体混合物 453 mg (褐色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 455 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 477 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 453 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.81 - 3.12 (m, 10 H) 3.52 - 4.03 (m, 5 H) 4.34 - 4.76 (m, 1 H) 6.74 - 6.99 (m, 3 H) 7.11 - 7.21 (m, 1 H) 7.55 - 7.69 (m, 1 H) 8.38 - 8.75 (m, 2 H)

- 5 工程238-3 : (4R)-1-(5-クロロ-3-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成
実施例2と同手法により、工程238-2にて得られた化合物 451mg、
10 4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 303mgを出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 139mg (異性体A : 無色アモルファス)、260mg (異性体B : 無色アモルファス)を得た。

異性体A : $[\alpha]_D^{29} = +18.0^\circ$ (c=0.118, CHCl₃)

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 709([M+H]⁺), 731([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 707([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.66 - 1.73 (m, 1 H), 1.85 - 1.91 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 3.30 - 3.41 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.84 (dd, J=9.4, 7.1 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.17 - 4.22 (m, 1 H), 6.81 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=2.3 Hz, 2 H), 6.92 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8.7 Hz, 1 H); 8.24 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=2.3 Hz, 1 H),

- 異性体B : MS (ESI pos.) m/z : 709([M+H]⁺), 731([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 707([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.77 - 1.88 (m, 1 H), 2.42 - 2.56 (m, 3 H), 2.71 - 3.07 (m, 3 H), 3.13 - 3.38 (m, 2 H), 3.52 - 3.80 (m, 3 H), 3.87 - 3.90 (m, 3 H), 4.43 - 4.80 (m, 2 H), 6.78 - 6.84 (m, 1 H), 6.85 - 6.90 (m, 1 H), 6.91 - 6.96 (m, 1 H), 6.96 - 7.13 (m, 1 H), 7.22

- 7.30 (m, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 1 H), 7.81 - 7.93 (m, 1 H), 8.15 - 8.64 (m, 2 H)

実施例 239

5. (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2, 6-ジメトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 工程 239-1; 5-クロロ-3- (2, 6-ジメトキシフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

窒素気流下、1, 3-ジメトキシベンゼン 22.8 g の THF (150 ml) 溶液に、氷冷下、1.59 mol/L n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (104 ml) 溶液を 30 分間かけて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。再度氷冷し、5-クロロイサチン 10.0 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。

- 15 飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、EtOAc にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 N、移動相: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 50/1 \sim 10/1$; v/v) により精製し、表題化合物 14.2 g を得た。

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 342 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.58 - 1.66 (m, 1 H), 3.59 - 4.08 (m, 6 H), 6.52 - 6.69 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 6.79 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H), 7.09 - 7.18 (m, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 8.52 (s, 1 H)

- 25 工程 239-2 (4R) - 1 - [5-クロロ-3- (2, 6-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 21-2 と同様の操作により、工程 239-1 で得られた化合物 14.0 g 及び (4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド

トリフルオロ酢酸塩 18.2 g から、表題化合物の2種のジアステレオ異性をそれぞれ 2.61 g (異性体A:アモルファス) 及び 4.51 g (異性体B:アモルファス) を得た。

異性体A: MS (ESI pos.) m/z : 460 ($[M+H]^+$), 482 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.)

5 m/z : 458 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); 1.64 - 1.93 (m, 3 H), 2.95 - 3.26 (m, 6 H), 3.44 - 3.93 (m, 8 H), 4.10 - 4.29 (m, 1 H), 4.30 - 4.59 (m, 1 H), 6.62 - 6.90 (m, 3 H), 7.01 - 7.34 (m, 3 H), 10.45 - 10.57 (m, 1 H)

10 異性体B: MS (ESI pos.) m/z : 460 ($[M+H]^+$), 482 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.)

m/z : 458 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); 1.49 - 1.67 (m, 1 H), 1.81 - 2.05 (m, 1 H), 2.24 (t, $J=7.69$ Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 3.42 - 3.62 (m, 4 H), 3.88 - 4.23 (m, 4 H), 4.49 - 4.62 (m, 1 H), 4.76 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H), 6.54 - 6.70 (m, 2 H), 6.81 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J=8.35, 2.20$ Hz, 1 H), 7.24 (t, $J=8.13$ Hz, 1 H), 9.97 (s, 1 H)

工程239-3 (4R)-1-(5-クロロ-3-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例2と同様の操作により、工程239-2にて得られた化合物 (異性体B) 1.00 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 759 mgを出発原料とし、表題化合物 1.05 g (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -193^\circ$ ($c=0.733$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 714($[M+H]^+$), 736($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :
712($[M-H]^-$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.67 - 1.78 (m, 1 H), 1.86 - 2.00
(m, 1 H), 2.51 (s, 5 H), 2.64 (s, 3 H), 3.39 - 3.61 (m, 4 H), 3.87 (s,
3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.32 (s, 1 H), 4.49 - 4.62 (m, 1 H), 6.51 (d,
J=8.71 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.90 (dd,
J=8.71, 2.29 Hz, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.82 (d,
J=8.71 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=8.71 Hz, 1 H)

10 実施例 240

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2, 3-ジメトキシフェニル) - 1 -
{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロ
キシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 15 実施例 2 と同手法により、W001/055130 号パンフレットの preparation 3.26
に記載の化合物 (異性体 B) 50 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメ
トキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 55 mg を出発原料として、表題化
合物 26 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -15.9^\circ$ ($c=0.224$, $CHCl_3$)

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 714($[M+H]^+$), 736($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :
712($[M-H]^-$)

1H -NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) ; 1.50 - 1.64 (m, 2 H), 1.80 - 1.91
(m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.75 (d, J=5.5 Hz, 3 H), 3.06 - 3.64 (m, 5 H),
3.76 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.57 - 4.87 (m, 2 H), 6.82 (dd, J=8.3,
1.4 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H),
6.99 - 7.08 (m, 2 H), 7.24 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H),
7.90 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

実施例 241

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-フルオロフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 5 工程 241-1 : 5-クロロ-3- (2-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、5-クロロイサチン 5.00 g、1-ブromo-2-フルオロベンゼン 6.92 g を出発原料として、表題化合物 5.41 g (黄色固体) を得た。

- 10 MS (ESI neg.) m/z : 276 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 6.86 - 6.93 (m, 2 H), 6.97 - 7.12 (m, 2 H), 7.24 - 7.44 (m, 3 H), 7.85 - 7.97 (m, 1 H), 10.67 (s, 1 H)

- 15 工程 241-2 : (4R) - 1 - [5-クロロ-3- (2-フルオロフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 20 工程 21-2 と同手法により、工程 241-1 で得られた化合物 2.00 g と (4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 1.40 g から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 637 mg (異性体 A : 黄色アモルファス)、789 mg (異性体 B : 茶色アモルファス) を得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = +28.6^\circ$ ($c = 0.051$, $CHCl_3$)

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 418 ($[M+H]^+$), 440 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 416 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.61 - 1.93 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 3.11 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1 H), 3.21 - 3.31 (m, 1 H), 3.70 (dd, $J = 8.9, 6.1$ Hz, 1 H), 4.19 - 4.30 (m, 1 H), 4.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.02 - 7.13 (m,

1 H), 7.24 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 2 H), 8.05 - 8.23 (m, 1 H), 10.82 (s, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -25.6^\circ$ ($c=0.342$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 418 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 440 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

5 416 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.64 - 2.00 (m, 2 H), 2.38 - 2.60 (m, 7 H), 3.20 (dd, J=9.0, 5.4 Hz, 1 H), 4.32 - 4.44 (m, 1 H), 4.73 (dd, J=8.9, 2.8 Hz, 1 H), 4.89 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=11.3, 8.4 Hz, 1 H), 7.17 - 10 7.28 (m, 2 H), 7.29 - 7.41 (m, 1 H), 7.91 - 8.08 (m, 1 H), 10.70 (s, 1 H)

工程 241-3 : (4R) - 1 - (5-クロロ-3 - (2-フルオロフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホンル } - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 241-2 で得られた化合物 (異性体 B) 400 mg、4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンルクロリド 340 mg を出発原料として、表題化合物 271 mg (黄色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -22.9^\circ$ ($c=0.636$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 672 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 694 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

670 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

25 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.95 - 2.08 (m, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.64 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 3.55 (dd, J=10.3, 3.9 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.51 - 4.78 (m, 2 H), 6.73 - 6.96 (m, 3 H), 7.03 - 7.41 (m, 4 H), 7.86 - 8.04 (m, 2 H), 8.35 (d, J=8.7 Hz, 1 H)

実施例 2 4 2

- (4 R) - 1 - { 5 - クロロ - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } - 2 - オキソ - 3 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル } - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 実施例 2 と同手法により、W001/055130 号パンフレットの preparation 3.35 に記載の化合物 400 mg、4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 290 mg を出発原料として、表題化合物 304 mg (茶色アモルファス) を得た。
- $[\alpha]_D^{25} = -159^\circ$ ($c = 0.281$, CHCl_3)
- MS (ESI pos.) m/z : 738 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 760 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 736 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)
- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.49 - 1.70 (m, 3 H), 1.83 - 1.91 (m, 1 H), 2.20 - 2.48 (m, 4 H), 2.71 (s, 3 H), 3.21 - 3.31 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.58 - 4.73 (m, 2 H), 6.84 - 6.91 (m, 1 H), 6.94 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.11 - 7.17 (m, 1 H), 7.22 - 7.45 (m, 3 H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

20

実施例 2 4 3

- (4 R) - 1 - { 5 - クロロ - 3 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル } - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
- 工程 2 4 3 - 1 : 5 - クロロ - 3 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オンの合成

工程 2 1-1 と同手法により、1-ブromo-2, 5-ジメチルベンゼン 8.00 g、5-クロロイサチン 5.79 g を出発原料として、表題化合物 8.15 g (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 286 ([M-H]⁻)

- 5 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.74 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 6.74 (s, 1 H), 6.80 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.86 - 7.07 (m, 3 H), 7.30 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H)

- 10 工程 2 4 3-2 : (4 R) -1- [5-クロロ-3- (2, 5-ジメチルフェニル) -2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-3-イル] -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 15 工程 2 1-2 と同手法により、工程 2 4 3-1 で得られた化合物 864 mg と (4 R) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 585 mg から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 481 mg (異性体 A : 黄色アモルファス)、263 mg (異性体 B : 橙色アモルファス) を得た。

異性体 A : [α]_D²⁵ = +27.7° (c=0.202, CHCl₃)

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 428 ([M+H]⁺), 450 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 426 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.56 - 1.95 (m, 5 H), 2.22 - 2.65 (m, 8 H), 3.00 - 3.25 (m, 2 H), 3.67 (dd, J=9.1, 5.8 Hz, 1 H), 4.17 - 4.31 (m, 1 H), 4.64 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 6.39 - 6.64 (m, 1 H), 6.82 - 7.06 (m, 4 H), 7.23 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.88 - 8.29 (m, 1 H), 10.86 (s, 1 H)

異性体 B : [α]_D²⁵ = -26.5° (c=0.272, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 428 ([M+H]⁺), 450 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 426 ([M-H]⁻)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.40 - 2.99 (m, 15 H), 4.18 - 5.06 (m, 3 H), 6.71 - 7.09 (m, 5 H), 7.25 (dd, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 10.13 - 11.43 (m, 1 H)

- 5 工程 2 4 3-3 : (4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2, 5-ジメチルフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
- 10 実施例 2 と同手法により、工程 2 4 3-2 で得られた化合物 (異性体 B) 215 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 190 mg を出発原料として、表題化合物 171 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -198^\circ$ ($c=0.391$, CHCl_3)

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 682 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 704 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 680 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.32 - 4.12 (m, 20 H), 4.60 - 4.78 (m, 2 H), 6.78 - 7.13 (m, 5 H), 7.29 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.68 - 8.04 (m, 2 H), 8.25 - 8.49 (m, 1 H)

20

実施例 2 4 4

- (4R) - 1 - (5-クロロ-3- [2-メトキシ-5- (1H-テトラゾール-5-イルメチル) フェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
- 25

実施例 2 3 6 にて得られた化合物 200 mg のキシレン (2 ml) 溶液に、アジドトリブチルスズ 500 mg を加え、100℃にて1時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、 CHCl_3 にて抽出し、有機層を水及び飽和食塩

水にて洗浄した後、 $MgSO_4$ にて乾燥し、乾燥剤を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル60N、移動相： $CHCl_3/MeOH=20/1 \sim 10/1$ ； v/v ）にて精製し、表題化合物 11mgを得た。

- 5 $[\alpha]_D^{25} = -20.4^\circ$ ($c=0.150$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 766 ($[M+H]^+$), 788 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

764 ($[M-H]^-$)

- 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.04 - 2.40 (m, 3 H), 2.42 - 2.82 (m, 6 H), 3.04 - 3.34 (m, 3 H), 3.37 - 3.58 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H),
10 4.20 - 4.45 (m, 2 H), 4.47 - 4.99 (m, 2 H), 6.54 - 6.72 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.88 - 6.94 (m, 1 H), 6.96 - 6.99 (m, 1 H), 7.16 (dd, $J=8.48$, 2.06 Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J=8.94$, 2.06 Hz, 1 H), 7.86 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H), 8.04 - 8.50 (m, 3 H)

15 実施例 245

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 20 工程 245-1 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

窒素気流下、2-メトキシトルエン 12.5g 及び TMEDA 11.9g の THF (65ml) 溶液に、氷冷下、2.60 mol/L n-ブチルリチウム n-ヘキサン溶液 (39.4ml) 溶液を 30 分間かけて滴下し、室

- 25 温で 1 時間攪拌した。

窒素雰囲気下、NaH 6.00g の THF (130ml) 溶液に、氷浴下、5-クロロイサチン 12.4g を加え、1 時間攪拌した。先に調製した溶液を同温度で 10 分間かけて滴下した。飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、EtOAc にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、 Na_2SO_4 にて乾燥した後、

乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60 N、移動相：CHCl₃/MeOH=100/1~200/1；v/v）により精製し、さらに得られた固体をEtOAc（30 ml）にて攪拌洗浄後、固体を濾取することにより、表題化合物 2.45 gを得た。

MS (ESI pos.) m/z : 304([M+H]⁺), 326([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 302([M-H]⁻)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 2.15 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 6.64 (s, 1 H), 6.79 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=8.35 Hz, 1 H), 7.05 - 7.20 (m, 2 H), 7.24 (dd, J=8.35; 2.20 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=7.25, 2.42 Hz, 1 H), 10.47 (s, 1 H)

工程 245-2 : (4R)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシー-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 21-2 と同様の操作により、工程 245-1 で得られた化合物 2.40 g 及び (4R)-4-ヒドロキシー-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドトリフルオロ酢酸塩 3.05 g から、表題化合物 796 mg を得た。

[α]_D²⁵ = -16.0° (c=0.364, CHCl₃)

20 MS (ESI pos.) m/z : 444([M+H]⁺), 466([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 442([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.66 - 1.78 (m, 1 H), 1.91 - 2.08 (m, 2 H), 2.19 - 2.23 (m, 3 H), 2.42 - 2.59 (m, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 2.93 - 3.15 (m, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 3 H), 4.64 - 4.71 (m, 1 H), 4.84 - 5.04 (m, 1 H), 6.73 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.01 - 7.12 (m, 3 H), 7.76 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 9.33 (s, 1 H)

工程 245-3 : (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フ

フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 245-2 にて得られた化合物 786 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド 587 mg を出発原料とし、表題化合物 720 mg (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -15.2^\circ$ ($c=0.685$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 698 ($[M+H]^+$), 720 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

10 696 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.09 - 1.47 (m, 2 H), 1.73 - 1.97 (m, 2 H), 2.11 - 2.18 (m, 3 H), 2.21 - 2.31 (m, 3 H), 2.64 - 2.77 (m, 3 H), 2.95 - 3.38 (m, 4 H), 3.78 - 3.87 (m, 3 H), 4.52 - 4.63 (m, 1 H), 4.64 - 4.80 (m, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.88 (dd, $J=8.71, 2.29$ Hz, 1 H), 6.91 - 6.98 (m, 1 H), 6.99 - 7.09 (m, 2 H), 7.16 - 7.24 (m, 1 H), 7.52 - 7.65 (m, 1 H), 7.87 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H)

実施例 246

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- (4-メトキシビフェニル-3-イル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
工程 246-1 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3- (4-メトキシビフェニル-3-イル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

25 工程 245-1 と同手法により、4-メトキシビフェニル 18.4 g、5-クロロイサチン 15.1 g を出発原料として、表題化合物 15.2 g (黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 388 ($[M+Na]^+$)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.45 (s, 3 H), 6.70 (s, 1 H), 6.82 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.31 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 7.45 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 7.56 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=6.9 Hz, 2 H), 8.07 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 10.44 (s, 1 H)

工程 2 4 6-2 : (4 R) - 1 - [5-クロロ-3-(4-メトキシビフェニル-3-イル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程 2 1-2 と同様な手順にて、工程 2 4 6-1 で得られた化合物 2. 9 3 g と (4 R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドトリフルオロ酢酸塩 (8. 0 0 mmol) から表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 0. 8 4 g (異性体 A、淡黄色固体)、1. 7 3 g (異性体 B、淡黄色固体) を得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = +26.2^\circ$ (c = 0. 34, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 528 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.87 - 1.95 (m, 1 H), 2.13 (dd, J=13.3, 6.0 Hz, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 3.58 - 3.71 (m, 5 H), 3.81 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 4.04 (dd, J=11.0, 6.9 Hz, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 6.83 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.90 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.34 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 7.52 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=6.9 Hz, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 9.89 (s, 1 H)

25 異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -27.7^\circ$ (c = 0. 24, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 528 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.73 - 3.61 (m, 11 H), 3.63 (s, 3 H), 4.63 - 5.10 (m, 2 H), 6.73 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 2 H), 7.29 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 7.43 (t, 2 H),

7.54 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=6.9 Hz, 2 H), 8.20 (s, 1 H),
9.44 (s, 1 H)

- 工程 246-3 : (4R) -1- (5-クロロ-3- (4-メトキシビフェニ
5 ル-3-イル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェ
ニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3
-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成
実施例 2 と同手法により、工程 246-2 で得られた化合物 (異性体 B)
304 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニ
10 ル クロリド 210 mg を出発原料として、表題化合物 260 mg (淡黄
色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -20.3^\circ$ (c=0.25, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 782 ([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.25 - 3.77 (m, 14 H), 3.87 (s, 3 H),
15 4.59 - 4.85 (m, 2 H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.93 (dd,
J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 2 H), 7.41 (t,
J=7.8 Hz, 2 H), 7.54 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 7.89
(d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H)

20 実施例 247

- (4R) -1- (5-クロロ-3- (5-フルオロ-2-メトキシフェニ
ル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スル
ホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -
4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の
25 合成

工程 247-1 : 5-クロロ-3- (5-フルオロ-2-メトキシフェニル)
-3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 2 1-1 と同様な手法により、2-ブロモ-4-フルオロアニソール
16.9 g、5-クロロイサチン 10.0 g を出発原料として、表題化合物
15.7 g (黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 330 ($[M+Na]^+$)

- 5 1H -NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 3.38 (s, 3 H), 6.76 (s, 1 H),
6.79 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.88 (dd, $J=8.9, 4.4$
Hz, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.19 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.53
(dd, $J=10.1, 3.2$ Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H)

- 10 工程 2 4 7-2 : (4 R) -1- [5-クロロ-3- (5-フルオロ-2-メ
トキシフェニル) -2-オキシノ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-3-
イル] -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異
性体、及び右旋性異性体) の合成

- 工程 2 1-2 と同様な手順にて、工程 2 4 7-1 で得られた化合物 2.0
15 0 g と (4 R) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド
トリフルオロ酢酸塩 (4.00 mmol) から表題化合物の 2 種のジアステレ
オ異性体をそれぞれ 295 mg (異性体 A、白色固体)、702 mg (異性
体 B、白色固体) を得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = +16.5^\circ$ ($c=0.23$, $CHCl_3$)

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 470 ($[M+Na]^+$)

- 1H -NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 1.57 - 1.63 (m, 1 H), 1.75 - 1.83
(m, 1 H), 2.45 - 2.48 (m, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.03 (dd, $J=9.6, 5.0$ Hz,
1 H), 3.15 (dd, $J=9.9, 5.7$ Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.60 (dd, $J=9.2,$
5.5 Hz, 1 H), 4.17 - 4.23 (m, 1 H), 4.64 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 6.45 (d,
25 $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.91 (dd, $J=9.2, 4.6$ Hz, 1 H),
7.06 - 7.11 (m, 1 H), 7.17 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.87 (dd, $J=9.6,$
3.2 Hz, 1 H), 10.57 (s, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = -20.8^\circ$ ($c=0.20$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 470 ($[M+Na]^+$)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 - 3.50 (m, 10 H), 4.32 (s, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 6.73 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J=8.7, 4.6 Hz, 1 H), 7.02 - 7.07 (m, 1 H), 7.14 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H)

5

工程 247-3 : (4R) - 1 - (5-クロロ-3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

10

実施例 2 と同手法により、工程 247-2 で得られた化合物 (異性体 B) 300 mg、4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 235 mg を出発原料として、表題化合物 497 mg (淡黄色アモルファス) を得た。

15

$[\alpha]_D^{25} = -24.0^\circ$ (c=0.27, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 724 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.64 - 3.63 (m, 14 H), 3.82 (s, 3 H), 4.38 - 4.85 (m, 2 H), 6.63 (dd, J=8.5, 3.9 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.84 - 6.90 (m, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 7.19 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=5.0 Hz, 1 H)

20

実施例 248

(4R) - 1 - (5-クロロ-3 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
工程 248-1 : 5-クロロ-3 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 3-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

25

工程 2 1 - 1 と同様な手法により、2-ブロモ-4-クロロアニソール 1
4.6 g、5-クロロイサチン 8.00 g を出発原料として、表題化合物
13.3 g (黄色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 346 ([M+Na]⁺)

- 5 ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 3.40 (s, 3 H), 6.78 (s, 1 H),
6.80 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=8.7 Hz, 1
H), 7.20 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1 H), 7.74
(d, J=2.8 Hz, 1 H), 10.47 (s, 1 H)

- 10 工程 2 4 8 - 2 : (4R) - 1 - [5-クロロ-3-(5-クロロ-2-メト
キシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イ
ル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性
体、及び右旋性異性体) の合成

- 工程 2 1 - 2 と同様な手順にて、工程 2 4 8 - 1 で得られた化合物 2.0
15 0 g と (4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド
トリフルオロ酢酸塩 (3.80 mmol) から、表題化合物の 2 種のジアステ
レオ異性体をそれぞれ、327 mg (異性体 A、淡黄色固体)、814 mg
(異性体 B、淡黄色固体) を得た。

異性体 A : [α]_D²⁵ = +20.6° (c = 0.36, CHCl₃)

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 486 ([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.82 - 1.88 (m, 1 H), 2.08 (dd,
J=13.1, 5.7 Hz, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 3.35 (s, 1 H),
3.55 (dd, J=12.4, 3.7 Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.68 - 3.73 (m, 1 H),
3.96 (dd, J=11.0, 6.4 Hz, 1 H), 4.36 (s, 1 H), 6.74 (d, J=8.7 Hz, 1 H),
25 6.80 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.14 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H),
7.23 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H)

異性体 B : [α]_D²⁵ = -22.1° (c = 0.24, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 486 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.64 - 3.64 (m, 11 H), 3.56 (s, 3 H), 4.59 - 4.98 (m, 2 H), 6.70 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.08 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H)

5

工程 248-3: (4R) -1- (5-クロロ-3- (5-クロロ-2-メトキシフェニル) -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

10

実施例 2 と同手法により、工程 248-2 で得られた化合物 (異性体 B) 300 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 235 mg を出発原料として、表題化合物 497 mg (淡黄色アモルファス) を得た。

15

$[\alpha]_D^{25} = -15.0^\circ$ (c=0.26, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z: 740 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.26 - 3.71 (m, 14 H), 3.81 - 3.89 (m, 3 H), 4.52 - 4.77 (m, 2 H), 6.66 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.91 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.17 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.75 - 7.78 (m, 1 H), 7.85 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H)

20

実施例 249

(4R) -1- (5-クロロ-3- {5- [ヒドロキシ (フェニル) メチル] -2-メトキシフェニル} -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

25

工程185-1で得られた化合物 132 mg の THF (1.8 ml) 溶液に、 -78°C 下、 1.0 mol/L フェニルマグネシウムブロマイドの THF 溶液 (0.46 ml) を 15 分かけて滴下し、同温下 2 時間攪拌した。更に氷冷下にて 1 時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液及び CHCl_3 を加え、分液した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 2/98$; v/v) により精製し、表題化合物 62.4 mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 790 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 812 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z :

10 788 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.13 - 4.90 (m, 20 H) 5.79 (s, 1 H) 6.54 - 6.66 (m, 1 H) 6.78 - 6.84 (m, 1 H) 6.84 - 6.91 (m, 1 H) 6.94 - 7.05 (m, 2 H) 7.13 - 7.23 (m, 2 H) 7.23 - 7.37 (m, 4 H) 7.80 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H) 7.85 - 8.06 (m, 1 H) 8.18 - 8.37 (m, 1 H)

15

実施例 250

(4R)-1-(3-(5-ベンジル-2-メトキシフェニル)-5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキシゾ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシー-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

25 NaBH_4 5 mg の TFA (1 ml) 溶液を室温にて 15 分間攪拌した後、実施例 249 で得られた化合物 28.1 mg の TFA (3 ml) 溶液を 10 分かけて滴下した。2 時間後、水で希釈し、 NaOH で中和し、 CHCl_3 で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動相: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 2/98$; v/v) により精製し、表題化合物 25.3 mg (無色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -81.9^{\circ}$ ($c=0.052$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 774 ($[M+H]^+$), 796 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :
772 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.47 – 1.66 (m, 1 H) 1.69 – 1.76
(m, 1 H) 2.38 – 2.45 (m, 3 H) 2.45 – 2.75 (m, 3 H) 3.01 – 3.95 (m, 11
5 H) 4.36 – 4.86 (m, 2 H) 6.62 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 6.78 – 7.31 (m, 10 H)
7.64 – 7.77 (m, 1 H) 7.81 (d, $J=8.71$ Hz, 1 H) 8.25 – 8.42 (m, 1 H)

実施例 251

(4R) – 1 – (5-クロロ-3- (2-メトキシ-4-メチルフェニル)
10 – 1 – { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} – 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) – 4-
ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成
工程 251-1 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3- (2-メトキシ-4-メ
チルフェニル) – 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成
15 工程 239-1 と同手法により、3-メトキシトルエン 22.3 g、
5-クロロイサチン 33.1 g を出発原料として、表題化合物 6.98 g
(無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 304 ($[M+H]^+$), (ESI neg.) m/z : 302 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) ; 3.29 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 6.51
20 (s, 1 H) 6.66 – 6.69 (m, 2 H) 6.79 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 6.82 (d, $J=7.79$
Hz, 1 H) 7.16 (dd, $J=8.25, 2.29$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=7.79$ Hz, 1 H)
10.35 (s, 1 H)

工程 251-2 : (4R) – 1 – [5-クロロ-3- (2-メトキシ-4-
25 メチルフェニル) – 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-
イル] – 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

工程 28-2 と同手法により、工程 251-1 で得られた化合物 2.0
g と (4R) – 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩
酸塩 1.41 g から、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ

1. 0.3 g (異性体A: 無色アモルファス)、1.24 g (異性体B: 無色アモルファス)を得た。

異性体A; MS (ESI pos.) m/z : 444([M+H]⁺), 466([M+Na]⁺), (ESI neg.)

m/z : 442([M-H]⁻)

- 5 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.79 - 1.89 (m, 1 H) 2.06 - 2.14 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 2.69 (s, 3 H) 3.05 - 3.14 (m, 1 H) 3.53 - 3.62 (m, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 3.68 (dd, J=13.07, 2.06 Hz, 1 H) 3.92 (dd, J=10.78, 6.65 Hz, 1 H) 4.29 - 4.38 (m, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 6.77 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 6.88 - 6.97 (m, 2 H) 7.12 (dd, J=8.25, 2.29 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=7.34 Hz, 2 H)

異性体B; MS (ESI pos.) m/z : 444([M+H]⁺), 466([M+Na]⁺), (ESI neg.)

m/z : 442([M-H]⁻)

- 15 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.92 - 1.99 (m, 1 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 2.59 - 2.69 (m, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 3.30 - 3.51 (m, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 4.60 - 4.69 (m, 1 H) 4.82 - 5.00 (m, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 6.65 - 6.69 (m, 1 H) 6.80 (d, J=7.79 Hz, 1 H) 6.97 - 7.02 (m, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 1 H) 7.65 - 7.77 (m, 1 H) 8.49 - 9.07 (m, 1 H)

- 20 工程251-3: (4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)の合成

- 25 実施例2と同手法により、工程251-2にて得られた化合物(異性体B) 443mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 305mgを出発原料として、表題化合物113mg(無色アモルファス)を得た。

$[\alpha]_D^{30} = -147^\circ$ (c=0.092, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 698 ($[M+H]^+$), 720 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

696 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.55 - 1.64 (m, 1 H) 1.55 - 3.89

(m, 1 H) 1.76 - 1.82 (m, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.63 - 2.75

- 5 (m, 3 H) 3.05 - 3.29 (m, 1 H) 3.45 - 3.62 (m, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.48
- 4.62 (m, 1 H) 4.62 - 4.86 (m, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 6.72 (d, $J=7.79$ Hz,
1 H) 6.82 - 6.84 (m, 1 H) 6.89 (dd, $J=9.17$, 2.29 Hz, 1 H) 7.01 - 7.09
(m, 1 H) 7.18 (dd, $J=8.71$, 2.29 Hz, 1 H) 7.54 - 7.67 (m, 1 H) 7.83 (d,
1 H) 8.23 - 8.38 (m, 1 H)

10

実施例 252

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)

- 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ

ル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-

- 15 メトキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 103-3 で得られた化合物 698 mg の塩化メチレン (4 ml) 溶

液に、フッ化ホウ素酸の 48% 水溶液 (260 μ l) を加え、続いて氷冷下、

トリメチルシリルジアゾメタンの 2 mol/L Et_2O 溶液 (2 ml) を加

えた。その後、室温で 1 時間攪拌し、水及び Et_3N を加え $CHCl_3$ で抽出

- 20 し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリ

カゲル 60、移動相: $MeOH/CHCl_3 = 1/20$; v/v) により精製

し、表題化合物 430 mg (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -15.0^\circ$ ($c=0.200$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 712 ($[M+H]^+$), 734 ($[M+Na]^+$)

- 25 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.14 - 3.40 (m, 17 H), 3.60 (s, 2

H), 3.85 (s, 3 H), 4.23 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 6.63 (d, $J=7.3$ Hz, 1

H), 6.83 (s, 1 H), 6.89 (dd, $J=8.9$, 2.5 Hz, 1 H), 6.99 (dd, $J=8.5$, 2.1

Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.20 (d, $J=6.9$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.84

(d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H)

実施例 253

- (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-
 5 メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オ
 キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) (ピリジン-2-イ
 ルメチル) アミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合
 成

工程 253-1: [(1S)-2-(ジメチルアミノ)-1-メチル-2-オ
 キソエチル] (ピリジン-2-イルメチル) カルバミン酸の合成

- 10 窒素雰囲気下、[(1S)-2-(ジメチルアミノ)-1-メチル-2-
 オキシエチル] カルバミン酸ベンジル 2.00 g の DMF 溶液を氷冷し、N
 aH 0.33 g を加え、室温で 10 分間攪拌した。ここに 2-(プロモメチ
 ル) ピリジン 3.25 g の DMF (15 ml) 溶液を加え、室温で 3 時間攪
 拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、EtOAc にて抽出した。
 15 合わせた有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄し、MgSO₄ にて乾燥した後、
 乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラ
 フィー (シリカゲル 60N、移動層: CHCl₃/EtOAc = 1/1; v/
 v) により分離、精製し、表題化合物 1.04 g (無色油状) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 364 ([M+Na]⁺)

- 20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.33 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.68 &
 2.82 (each-s, 3 H), 2.79 & 3.08 (each-s, 3 H), 4.59 - 4.75 (m, 2 H),
 5.01 - 5.40 (m, 3 H), 7.03 - 7.65 (m, 8 H), 8.45 - 8.57 (m, 1 H)

- 工程 253-2: (2S)-N, N-ジメチル-2-[(ピリジン-2-イル
 25 メチル) アミノ] プロパンアミドの合成

工程 11-4 と同様の操作により、工程 253-1 にて得られた化合物 0.
 97 g を出発原料とし、表題化合物 0.60 g (粗体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 208 ([M+H]⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.26 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.50 (br. s, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.63 - 3.76 (m, 2 H), 3.88 - 3.95 (m, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 1 H), 7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 1 H), 8.50 - 8.59 (m, 1 H)

5

工程 253-3 : (2S) - 2 - { [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] (ピリジン-2-イルメチル) アミノ} -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 10 工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 789 mg と工程 253-2 にて得られた化合物 (2.56 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 821 mg (異性体 A、無色アモルファス)、406 mg (異性体 B、無色アモルファス) 得た。

- 15 異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = -106^\circ$ ($c=0.200$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 479 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.37 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.76 - 3.95 (m, 1 H), 4.61 - 4.71 (m, 2 H), 5.93 (m, 1 H), 6.66 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.77 - 6.91 (m, 2 H),

- 20 6.93 - 7.11 (m, 2 H), 7.19 - 7.35 (m, 1 H), 7.57 - 7.71 (m, 1 H), 7.91 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.98 - 8.06 (m, 1 H), 8.24 - 8.36 (m, 1 H), 8.39 - 8.55 (m, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{25} = +156^\circ$ ($c=0.187$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 479 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.52 - 1.62 (m, 3 H), 2.86 (m, 6 H), 3.50 (s, 3 H), 3.95 - 4.11 (m, 1 H), 4.34 (m, 1 H), 4.87 - 5.06 (m, 1 H), 5.76 (m, 1 H), 6.76 - 6.83 (m, 2 H), 6.95 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H), 7.01 - 7.09 (m, 1 H), 7.09 - 7.20 (m, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H), 7.52 - 7.66 (m, 1 H), 8.24 - 8.34 (m, 2 H), 8.39 (dd, $J=4.5, 1.2$ Hz, 1 H)

工程 253-4: (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)

- 5 (ピリジン-2-イルメチル)アミノ]-N,N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同様の操作により、工程 253-3 にて得られた化合物 (異性体 A) 507 mg 及び 4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 191 mg を出発原料とし、表題化合物 455 mg

- 10 (桃色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -12.4^\circ$ ($c = 0.205$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 733 ($[M+Na]^+$)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 3.85 - 3.96 (m, 4 H), 4.44 - 4.60 (m, 2 H), 5.98 - 6.05 (m, 1 H), 6.71 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1 H), 6.91 - 7.07 (m, 5 H), 7.20 - 7.29 (m, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.82 - 7.88 (m, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 1 H), 8.07 - 8.15 (m, 1 H), 8.38 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H)

- 20 実施例 254

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

- 25 工程 254-1: { (1S)-2-[メトキシ(メチル)アミノ]-1-メチル-2-オキソエチル}カルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程 10-1 と同様の操作により、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン 2.00 g 及び N,O-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 1.55 g を出発原料とし、表題化合物 1.29 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 255 ($[M+Na]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.31 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 3.21 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.61 - 4.74 (m, 1 H), 5.16 - 5.31 (m, 1 H)

5

工程 254-2 : (2S) - 2-アミノ-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 4-2 と同様の操作により、工程 254-1 にて得られた化合物 1.00 g を出発原料とし、表題化合物 2.09 g (粗体) を得た。

10 MS (ESI pos.) m/z : 133 ($[M+H]^+$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.34 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 4.14 - 4.28 (m, 1 H), 8.14 (brs, 3 H)

15 工程 254-3 : (2S) - 2- { [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ } -N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

20 工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.21 g と工程 254-2 にて得られた化合物 (4.31 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 946 mg (異性体 A、無色アモルファス)、686 mg (異性体 B、無色アモルファス) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{25} = +85.0^\circ$ ($c=0.202$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 404 ($[M+H]^+$)

25 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.35 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 2.78 - 2.87 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 4.01 - 4.18 (m, 1 H), 6.69 - 6.76 (m, 1 H), 6.81 (dd, $J=8.2, 0.9$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.06 - 7.18 (m, 2 H), 7.27 - 7.38 (m, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 1 H), 8.02 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{26} = -11.2^\circ$ ($c = 0.211$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 404 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.22 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.13 - 3.22 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 3.63 - 3.72 (m, 1 H), 6.76 - 6.82 (m, 2 H), 6.94 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.01 - 7.10 (m, 1 H), 7.15 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 1 H), 8.00 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 8.24 - 8.31 (m, 1 H)

工程 254-4 : (2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド (左旋性異性体)
 実施例 1 と同様の操作により、工程 254-3 にて得られた化合物 (異性体 B) 305 mg 及び 4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロリド 225 mg を出発原料とし、表題化合物 317 mg (淡黄色アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -13.5^\circ$ ($c = 0.211$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 680 ($[M+Na]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 0.94 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 3.35 (s, 6 H), 3.62 - 3.75 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 6.67 - 6.74 (m, 1 H), 6.84 - 6.95 (m, 3 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 7.20 - 7.33 (m, 2 H), 7.83 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H)

25 実施例 255

2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N, 2-トリメチルプロパンアミドの合成

工程 255-1: N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルアラニンの合成

- 2-メチルアラニン 3.00 g を 2 mol/L NaOH 水溶液 (30 ml) に溶解し、THF (10 ml)、(Boc)₂O (25 ml) を順次加え、
- 15 室温で 15 時間撹拌した。EtOAc を加えて分液し、水層を 1 mol/L 塩酸により pH=2 に調整した後、これを EtOAc により抽出した。有機層を合わせ、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去し、残渣 1.30 g を得た。本化合物は精製することなく次の反応に用いた。

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 226 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.44 (s, 9 H) , 1.53 (s, 6 H)

工程 255-2: [2-(ジメチルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]カルバミン酸 tert-ブチルの合成

- 15 工程 6-1a と同様の操作により、工程 255-1 にて得られた化合物 0.92 g を出発原料とし、表題化合物 0.82 g (無色固体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 253 ([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.43 (s, 9 H), 1.52 (s, 6 H), 3.07 (s, 6 H)

20

工程 255-3: 2-アミノ-N,N,2-トリメチルプロパンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 4-1 と同様の操作により、工程 255-2 にて得られた化合物 0.72 g を出発原料とし、表題化合物 1.49 g (粗体) を得た。

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 131 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.55 (s, 6 H), 3.01 (s, 6 H), 8.12 (brs, 3 H)

工程 255-4: 2-{[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2

ーオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ} -N,
N, 2-トリメチルプロパンアミドの合成

工程4-2と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 868mgと工程2

- 5 55-3にて得られた化合物 (3.10mmol, 粗体) を出発原料として、
表題化合物 1.02g (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 424([M+Na]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.19 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 3.32
(s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.45 - 3.68 (brs, 3 H), 6.55 (d, J=2.2 Hz, 1
10 H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 6.99 -
7.08 (m, 1 H), 7.17 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H),
8.05 (dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1 H), 10.53 (s, 1 H)

- 工程255-5 : 2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-
15 { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ} -N,
N, 2-トリメチルプロパンアミドの合成

- 実施例2と同様の操作により、工程255-4にて得られた化合物 0.51
g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニル クロ
20 リド 378mgを出発原料とし、表題化合物 0.38g (無色固体) を得
た。

MS (ESI pos.) m/z : 656([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.74 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 3.36
(s, 3 H), 3.38 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 6.65 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.87
25 (dd, J=8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.02 - 7.12 (m, 2 H), 7.21 - 7.35 (m, 3 H),
7.42 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.10 (dd,
J=8.0, 1.5 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=9.0 Hz, 1 H)

実施例256

(2S)-2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]アミノ]-2-シクロヘキシル-N,N-ジメチルアセトアミド (左旋性異性体) の合成

- 5 工程256-1: [(1S)-1-シクロヘキシル-2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]カルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程6-1aと同様の操作により、(2S)-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] (シクロヘキシル) 酢酸 2.00 gを出発原料とし、表題化合物 2.19 g (無色固体) を得た。

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 307([M+Na]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.95 - 1.30 (m, 5 H), 1.43 (s, 9 H), 1.51 - 1.80 (m, 6 H), 2.97 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 4.46 (dd, J=9.2, 6.4 Hz, 1 H), 5.28 (d, J=8.9 Hz, 1 H)

- 15 工程256-2: (2S)-2-アミノ-2-シクロヘキシル-N,N-ジメチルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程4-1と同様の操作により、工程256-1にて得られた化合物 1.57 gを出発原料とし、表題化合物 3.61 g (粗体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 185([M+H]⁺)

- 20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.03 - 1.32 (m, 5 H), 1.64 - 1.91 (m, 6 H), 3.02 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 4.26 - 4.38 (m, 1 H), 7.58 (brs, 3 H)

- 25 工程256-3: (2S)-2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]アミノ]-2-シクロヘキシル-N,N-ジメチルアセトアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

工程4-2と同手法により、3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.54 gと工程2

5 6-2にて得られた化合物 (5.50 mmol, 粗体) を出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 0.97 g (異性体A、無色粉末)、1.44 g (異性体B、無色アモルファス) 得た。

異性体A: $[\alpha]_D^{26} = +14.1^\circ$ ($c = 0.210$, CHCl_3)

5 MS (ESI pos.) m/z : 456 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.87 - 1.23 (m, 5 H), 1.34 (m, 2 H), 1.50 - 1.74 (m, 3 H), 1.80 - 1.93 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.08 (dd, $J=9.2, 5.4$ Hz, 1 H), 3.28 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 6.70 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, 10 $J=8.2, 1.0$ Hz, 1 H), 7.00 - 7.08 (m, 1 H), 7.17 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.35 (m, 1 H), 7.76 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1 H), 10.57 (s, 1 H)

異性体B: $[\alpha]_D^{26} = -12.7^\circ$ ($c = 0.198$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 478 ($[M+Na]^+$)

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.69 - 1.36 (m, 7 H), 1.50 - 1.74 (m, 3 H), 1.94 - 2.05 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 2.90 - 2.97 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 6.72 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J=8.2, 1.0$ Hz, 1 H), 7.03 - 7.13 (m, 1 H), 7.24 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, 1 H), 8.03 (dd, $J=7.7, 1.6$ 20 Hz, 1 H), 10.49 (s, 1 H)

工程256-4: (2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-2-シクロヘキシル-N,N-ジメチルアセトアミド (左旋性異性体) の合成

実施例2と同様の操作により、工程256-3にて得られた異性体B 0.85 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 59.5 mg を出発原料とし、表題化合物 1.10 g (無色粉末)

を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -11.6^\circ$ ($c = 0.195$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 732 ($[M+Na]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 0.68 - 1.41 (m, 7 H), 1.54 - 1.73 (m, 2 H), 1.79 - 1.93 (m, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.11 - 3.19 (m, 1 H), 3.20 - 3.31 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 6.64 (dd, $J=8.2$, 1.0 Hz, 1 H), 6.85 - 6.95 (m, 3 H), 6.99 - 7.08 (m, 1 H), 7.19 - 7.32 (m, 2 H), 7.92 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.02 (dd, $J=7.8$, 1.7 Hz, 1 H), 8.37 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H)

10

実施例 257

(2R)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N,N-ジメチルプロパンアミド (右旋性異性体) の合成

工程 257-1 : [(1R)-2-(ジメチルアミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミン酸 tert-ブチルの合成

工程 6-1a と同様の操作により、N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-アラニン 2.00 g を出発原料とし、表題化合物 1.97 g (無色油状) を得た。

20

MS (ESI pos.) m/z : 239 ($[M+Na]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm ; 1.30 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 2.97 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 4.56 - 4.71 (m, 1 H), 5.43 - 5.57 (m, 1 H)

25

工程 257-2 : (2R)-2-アミノ-N,N-ジメチルプロパンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 4-1 と同様の操作により、工程 257-1 にて得られた化合物 1.20 g を出発原料とし、表題化合物 3.07 g (粗体) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 117 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.30 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 4.27 - 4.40 (m, 1 H), 8.07 (br. s, 3 H)

- 5 工程 257-3 : (2R) - 2 - { [5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] アミノ } - N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体、及び右旋性異性体) の合成

- 10 工程 4-2 と同手法により、3, 5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.54 g と工程 257-2 にて得られた化合物 (5.50 mmol、粗体) を出発原料として、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 0.76 g (異性体 A、無色粉末)、0.60 g (異性体 B、無色粉末) 得た。

異性体 A : $[\alpha]_D^{26} = -14.8^\circ$ ($c=0.204$, CHCl_3)

- 15 MS (ESI pos.) m/z : 410 ($[M+Na]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.15 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 2.92 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.71 - 3.87 (m, 1 H), 6.69 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $J=8.2, 0.9$ Hz, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H), 7.20 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 1 H), 7.92 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 10.41 (s, 1 H)

異性体 B : $[\alpha]_D^{26} = +11.1^\circ$ ($c=0.212$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 410 ($[M+Na]^+$)

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.01 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 2.70 (s, 6 H), 3.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 3.40 - 3.52 (m, 4 H), 6.76 - 6.86 (m, 2 H), 6.90 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.01 - 7.10 (m, 1 H), 7.22 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, 1 H), 7.88 (dd, $J=7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 10.52 (s, 1 H)

工程257-4: (2R)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N, N-ジメチルプロパンアミド (右旋性異性体) の合成

- 5 実施例2と同様の操作により、工程257-3にて得られた異性体B 0.37 g、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 304 mgを出発原料とし、表題化合物 504 mg (無色アモルフラス)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +15.0^\circ$ ($c = 0.216$, CHCl_3)

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 664 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 0.92 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 3.28 (m, 4 H), 3.50 - 3.60 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 6.70 (dd, $J=8.2$, 1.0 Hz, 1 H), 6.84 - 6.95 (m, 3 H), 6.96 - 7.06 (m, 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 2 H), 7.80 (dd, $J=7.8$, 1.7 Hz, 1 H), 7.91 (d,

- 15 $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H)

実施例258

- (2S)-2-[ベンジル (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{ [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

工程258-1: ベンジル [(1S)-2-(ジメチルアミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミン酸ベンジルの合成

- 窒素雰囲気下、[(1S)-2-(ジメチルアミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミン酸ベンジル 2.00 gのDMF溶液を氷冷し、NaH 0.33 gを加え、室温で1時間攪拌した。ここに臭化ベンジル (1.4 ml)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、EtOAcにて抽出した。合わせた有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥し、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られ

た残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、移動層：ヘキサン／EtOAc = 1/1；v/v）により分離、精製し、表題化合物 2.68 g（無色油状）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 363([M+Na]⁺)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.23 - 1.33 (m, 3 H), 2.52 & 2.65 (each-s, 3 H), 2.58 & 2.87 (each-s, 3 H), 4.23 - 4.46 (m, 1 H), 4.58 - 4.79 (m, 1 H), 5.13 - 5.32 (m, 3 H), 7.13 - 7.43 (m, 10 H)

- 10 工程258-2 : (2S)-2-(ベンジルアミノ)-N,N-ジメチルプロパンアミドの合成

工程11-4と同様の操作により、工程258-1にて得られた化合物 2.00 gを出発原料とし、表題化合物 0.77 g（粗体）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 207([M+H]⁺)

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 3.50 - 3.62 (m, 2 H), 3.78 (d, J=12.7 Hz, 1 H), 7.19 - 7.38 (m, 5 H)

- 20 工程258-3 : (2S)-2-{ベンジル[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]アミノ}-N,N-ジメチルプロパンアミド（左旋性異性体、及び右旋性異性体）の合成

- 25 工程4-2と同手法により、3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 0.95 gと工程258-2にて得られた化合物（3.39 mmol、粗体）を出発原料として、表題化合物の2種のジアステレオ異性体をそれぞれ 966 mg（異性体A、無色アモルファス）、501 mg（異性体B、無色アモルファス）得た。

異性体A : [α]_D²⁵ = -17.7° (c=0.224, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 478([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.13 - 1.21 (m, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.81 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.56 - 3.78 (m, 1 H), 4.35 - 4.56 (m, 2 H), 6.67 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.89 - 6.96 (m, 2 H), 6.97 - 7.18 (m, 7 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 7.76 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 10.60 (s, 1 H)

異性体B : $[\alpha]_D^{25} = +11.7^\circ$ (c=0.164, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 478 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.32 - 1.41 (m, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 3.56 - 3.70 (m, 1 H), 4.05 - 4.21 (m, 1 H), 4.62 - 4.82 (m, 1 H), 6.73 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J=8.2, 1.0 Hz, 1 H), 6.96 - 7.23 (m, 8 H), 7.25 - 7.34 (m, 1 H), 8.06 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 10.51 (s, 1 H)

工程258-4 : (2S) - 2 - [ベンジル (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキシノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例2と同様の操作により、工程258-3にて得られた異性体A 555 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド 345 mgを出発原料とし、表題化合物 668 mg (無色アモルフアス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -13.3^\circ$ (c=0.255, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 732 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 0.97 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.49 - 3.59 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.38 - 4.51 (m, 2 H), 5.91 - 5.99 (m, 1 H), 6.73 (dd, J=8.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.90 - 7.12 (m, 7 H), 7.13 - 7.29 (m, 3 H), 7.74 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

実施例 259

N2-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-L-リシ

5 ニアミドの合成

実施例 78 で得られた化合物 250 mg に 4 mol/L 塩酸の EtOAc 溶液 (5 ml) を加え、氷冷下、50 分間攪拌した。飽和 K₂CO₃ 水溶液を加え、EtOAc にて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られ

- 10、た残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、移動層: CHCl₃/MeOH/NH₄OH=4/1/0.05; v/v/v) により分離、精製し、表題化合物 157 mg (無色アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 699 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.09 - 1.50 (m, 6 H), 2.59 - 2.65 (m, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 2.96 & 2.96 (each-s, 3 H), 3.10 & 3.11 (each-s, 3 H), 3.27 - 3.38 (m, 2 H), 3.89 & 3.89 (each-s, 3 H), 6.62 - 6.70 (m, 1 H), 6.84 - 6.96 (m, 3 H), 6.99 - 7.07 (m, 1 H), 7.19 - 7.35 (m, 2 H), 7.87 - 8.05 (m, 2 H), 8.37 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

20 実施例 260

(4R)-1-(5-クロロ-3-[5-(2-シアノエチル)-2-メトキシフェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異

25 性体) の合成

工程 260-1 : 4-メチルベンゼンスルホン酸 2-[3-(5-クロロ-3-{(2S, 4R)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメ

トキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-3-イル} - 4-メトキシフェニル] エチル) の合成

実施例 219 で得られた化合物 1.00 g の Py (10 ml) 溶液に氷冷下、p-トルエンスルホニルクロリド 393 mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。1 mol/L 塩酸を加え、EtOAc で抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 N、移動相: CHCl₃/MeOH = 100/1 ~ 50/1; v/v) により精製し、表題化合物 597 mg を得た。

- 10 MS (ESI pos.) m/z : 882 ([M+H]⁺), 904 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 880 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.11 - 1.52 (m, 2 H), 1.66 - 2.28 (m, 3 H), 2.34 - 3.20 (m, 11 H), 3.22 - 3.70 (m, 3 H), 3.84 - 3.92 (m, 3 H), 4.04 - 4.33 (m, 2 H), 4.38 - 4.83 (m, 2 H), 6.62 (d, J=5.96 Hz, 1 H), 6.81 - 7.08 (m, 3 H), 7.18 - 7.32 (m, 3 H), 7.50 - 7.76 (m, 2 H), 7.85 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 8.01 - 8.54 (m, 3 H)

- 工程 260-2 : (4R) - 1 - (5-クロロ-3- [5- (2-シアノエチル) - 2-メトキシフェニル] - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

工程 143-3 と同手法により、工程 260-1 で得られた化合物 290 mg を出発原料として、表題化合物 198 mg を得た。

- 25 [α]_D²⁵ = -166° (c=0.170, CHCl₃)
MS (ESI pos.) m/z : 737 ([M+H]⁺), 759 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z : 735 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.11 - 1.26 (m, 1 H), 1.77 - 1.83 (m, 1 H), 1.98 - 2.13 (m, 1 H), 2.41 - 2.97 (m, 10 H), 2.99 - 3.68 (m,

4 H), 3.88 (s, 3 H), 4.45 - 4.54 (m, 1 H), 4.66 - 4.86 (m, 1 H), 6.71 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.93 (dd, J=9.17, 2.29 Hz, 1 H), 7.01 - 7.14 (m, 2 H), 7.23 (d, J=9.17 Hz, 1 H), 7.69 - 7.83 (m, 1 H), 7.87 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 8.25 - 8.42 (m, 1 H)

5

実施例 261

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- {2-メトキシ-5- [2- (1H-テトラゾール-5-イル) エチル] フェニル} - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 244 と同手法により、工程 260-2 で得られた化合物 190 mg を出発原料として、表題化合物 108 mg を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 780([M+H]⁺), 802([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

15 778([M-H]⁻)

[α]_D²⁵ = -18.2° (c=0.330, CHCl₃)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.74 - 1.84 (m, 1 H), 2.13 - 2.35 (m, 2 H), 2.45 - 2.77 (m, 10 H), 2.87 - 3.05 (m, 1 H), 3.07 - 3.63 (m, 5 H), 3.71 - 3.86 (m, 3 H), 4.31 - 4.86 (m, 2 H), 6.53 - 6.65 (m, 1 H), 20 6.68 - 6.94 (m, 3 H), 7.05 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=8.71, 1.83 Hz, 1 H), 7.77 - 8.37 (m, 3 H)

実施例 262

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- {5- [5-ヒドロキシペンタ-2-エン-1-イル] - 2-メトキシフェニル} - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 窒素気流下、(3-ヒドロキシプロピル) (トリフェニル) ホスホニウム
臭化物 497 mg の THF (5 ml) 懸濁液に、氷冷下、1 mol/L リ
チウム ビスー (トリメチルシリル) アミドの THF 溶液 (1.43 ml) を
滴下した。室温で1時間攪拌後、氷冷し、実施例 219 で得られた化合物 3.
5 00 mg の THF (5 ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。飽和 NH₄
Cl 水溶液を加え、EtOAc にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、
Na₂SO₄ にて乾燥した後、乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得ら
れた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60N、移動相: CHCl₃/
MeOH = 20/1 ~ 10/1; v/v) により精製し、表題化合物 2
10 06 mg を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 768 ([M+H]⁺), 790 ([M+Na]⁺), (ESI neg.) m/z :

766 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.70 - 1.79 (m, 1 H), 1.83 - 1.95
(m, 1 H), 2.22 - 2.53 (m, 5 H), 2.71 - 2.85 (m, 3 H), 2.99 - 3.16 (m,
15 1 H), 3.19 - 3.73 (m, 10 H), 3.79 - 3.88 (m, 3 H), 4.40 - 4.55 (m, 1
H), 4.68 - 4.83 (m, 1 H), 5.39 - 5.64 (m, 2 H), 6.58 - 6.65 (m, 1 H),
6.78 - 6.85 (m, 1 H), 6.84 - 6.89 (m, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 7.14
- 7.19 (m, 1 H), 7.40 - 7.52 (m, 1 H), 7.66 - 7.85 (m, 2 H), 8.23 -
8.35 (m, 1 H)

20

実施例 263

- (4R)-1- (5-クロロ-3- [5- (5-ヒドロキシペンチル) -2-メ
トキシフェニル] -1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フ
ェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-
25 3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋
性異性体) の合成

水素雰囲気下、実施例 262 で得られた化合物 200 mg 及び 5% パラ
ジウム-炭素 20 mg の MeOH (2 ml) 懸濁液を室温にて1時間攪拌し
た。不溶物をセライトにて濾別し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグ

ラファイアー（シリカゲル 60N、移動相：CHCl₃/MeOH=30/1～15/1；v/v）にて精製し、表題化合物 86mg（アモルファス）を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -188^\circ$ ($c=0.051$, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 770 ($[M+H]^+$), 792 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z :

5 768 ($[M-H]^-$)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.50 - 1.65 (m, 6 H), 1.73 - 1.93 (m, 2 H), 2.40 - 2.48 (m, 3 H), 2.52 - 2.60 (m, 3 H), 2.73 - 2.85 (m, 3 H), 3.12 - 3.25 (m, 1 H), 3.39 - 3.71 (m, 7 H), 3.87 (s, 3 H), 4.52 - 4.61 (m, 1 H), 4.70 - 4.83 (m, 1 H), 6.66 (d, $J=7.79$ Hz, 1 H), 6.86
10 (s, 1 H), 6.90 - 6.94 (m, 1 H), 7.02 (dd, $J=8.25$, 2.29 Hz, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 1 H), 7.22 (dd, $J=8.71$, 2.29 Hz, 1 H), 7.56 - 7.69 (m, 1 H), 7.84 - 7.89 (m, 1 H), 8.29 - 8.39 (m, 1 H)

実施例 264

15 (4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(5-オキソペンチル)フェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

実施例 218 と同手法により、実施例 263 で得られた化合物 80mg を
20 出発原料として、表題化合物 38mg（アモルファス）を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 768 ($[M+H]^+$), (ESI neg.) m/z : 766 ($[M-H]^-$)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.51 - 1.70 (m, 5 H), 1.74 - 1.86 (m, 1 H), 2.35 - 2.59 (m, 5 H), 2.66 - 2.88 (m, 3 H), 3.08 - 3.25 (m, 1 H), 3.26 - 3.42 (m, 2 H), 3.50 - 3.64 (m, 5 H), 3.86 - 3.89 (m, 3 H),
25 4.53 - 4.64 (m, 1 H), 4.70 - 4.83 (m, 1 H), 6.66 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 1 H), 7.01 (dd, $J=8.25$, 1.83 Hz, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 7.22 (dd, $J=8.94$, 2.06 Hz, 1 H), 7.49 - 7.68 (m, 1 H), 7.81 - 7.89 (m, 1 H), 8.29 - 8.38 (m, 1 H), 9.75 (s, 1 H)

実施例 265

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(5-ピペリジニ-1-イルペンチル)フェニル]-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

実施例 207 と同手法により、実施例 264 にて得られた化合物 20 mg を出発原料として、表題化合物 2 mg (アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 837 ([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 835 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.45 - 1.85 (m, 10 H), 2.19 - 2.93 (m, 16 H), 3.05 - 3.73 (m, 8 H), 3.83 - 3.86 (m, 3 H), 4.33 - 4.73 (m, 2 H), 6.59 - 6.66 (m, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.87 - 6.91 (m, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.80 - 7.85 (m, 1 H), 7.92 - 8.00 (m, 1 H), 8.38 - 8.48 (m, 1 H)

15

実施例 266

(4R) - 1 - (5-クロロ-3-{5-[5-(ジメチルアミノ)ペンチル]-2-メトキシフェニル}-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

実施例 207 と同手法により、実施例 264 にて得られた化合物 10 mg を出発原料として、表題化合物 3 mg (アモルファス) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 797 ([M+H]⁺), (ESI neg.) m/z : 795 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.45 - 1.68 (m, 8 H), 2.12 - 2.37 (m, 10 H), 2.37 - 2.62 (m, 6 H), 3.17 - 3.24 (m, 1 H), 3.49 - 3.65 (m, 5 H), 3.83 - 3.90 (m, 3 H), 4.37 - 4.50 (m, 1 H), 4.59 - 4.75 (m, 1 H), 6.61 - 6.67 (m, 1 H), 6.83 - 6.94 (m, 3 H), 6.96 - 7.03 (m, 1 H), 7.17

- 7.23 (m, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 7.91 - 8.04 (m, 1 H), 8.36 - 8.50 (m, 1 H)

実施例 267

- 5 (2S)-1-(3-(3-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

工程 267-1 : 3-ヒドロキシ-3-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 21-1 と同手法により、3-メトキシプロモベンゼン 5.61 g、5-メチルイサチン 3.23 g を出発原料として、表題化合物 5.09 g を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 268 ([M-H]⁻)

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 2.21 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.57 (s, 1 H), 6.66 - 6.71 (m, 1 H), 6.78 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 6.80 - 6.85 (m, 1 H), 6.88 - 6.91 (m, 1 H), 6.93 - 6.96 (m, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 7.19 (t, J=7.93 Hz, 1 H), 10.29 (s, 1 H)

- 20 工程 267-2 : (2S)-1-[3-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミドの合成

工程 21-2 と同手法により、工程 267-1 で得られた化合物 808 mg と (2S)-N,N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド 塩酸塩

- 25 580 mg から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 768 mg (異性体 A)、124 mg (異性体 B) 得た。

異性体 A : MS (ESI neg.) m/z : 406 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.34 - 1.83 (m, 6 H), 2.25 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.52 - 2.60 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H),

3.78 - 3.90 (m, 1 H), 3.98 - 4.02 (m, 1 H), 6.71 (d, J=8.24 Hz, 1 H),
6.75 - 6.80 (m, 1 H), 6.81 - 6.87 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 1 H), 7.03
- 7.08 (m, 1 H), 7.19 (t, J=8.00 Hz, 1 H), 10.39 (brs, 1 H)

異性体 B : MS (ESI neg.) m/z : 406 ([M-H]⁻)

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.38 - 1.64 (m, 5 H), 1.76 - 1.97
(m, 1 H), 2.11 (brs, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.41 - 2.49 (m, 1 H), 2.55 -
2.65 (m, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.84 - 3.94 (m, 1 H), 4.03 - 4.08 (m, 1
H), 6.69 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 6.78 - 6.85 (m, 2 H), 6.87 - 6.97 (m, 2
H), 7.09 - 7.14 (m, 1 H), 7.21 (t, J=8.00 Hz, 1 H), 10.27 (brs, 1 H)

10

工程 267-3 : (2S) - 1 - (3 - (3-メトキシフェニル) - 1 -
{ [4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -
5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
-N, N-ジメチルピペリジンを 2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成
15 実施例 2 と同手法により、工程 0249-2 にて得られた化合物 (異性体
B) 100 mg、4-メトキシ-2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスル
ホニルクロリド 80 mg を出発原料として、表題化合物 115 mg (アモ
ルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -24.1^\circ$ (c=1.55, CHCl₃)

- 20 MS (ESI pos.) m/z : 662 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.37 - 1.69 (m, 5 H), 1.73 - 1.97
(m, 1 H), 2.15 - 2.23 (m, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.68 (s, 1 H), 2.85 (s,
3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.93 - 4.03 (m, 2 H), 6.57 - 6.66
(m, 1 H), 6.68 - 6.75 (m, 1 H), 6.77 - 6.82 (m, 1 H), 6.82 - 6.87 (m,
25 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.95 (dd, J=8.94, 2.25 Hz, 1 H), 7.02 - 7.12 (m,
2 H), 7.85 (d, J=8.39 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=9.02 Hz, 1 H)

実施例 268

(4R) - 1 - (3 - (1, 3 - ペンゾジオキソール - 5 - イル) - 5 - クロロ - 1 - { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミドの合成

- 5 工程 268-1 : 3 - (1, 3 - ペンゾジオキソール - 5 - イル) - 5 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オンの合成

工程 21-1 と同手法により、5 - プロモ - 1, 3 - ペンゾジオキソール 3.00 g、5 - クロロイサチン 1.86 g を出発原料として、表題化合物 2.32 g を得た。

- 10 MS (ESI neg.) m/z : 302 ([M-H]⁻)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 5.96 - 6.03 (m, 2 H), 6.59 (dd, J=8.08, 1.87 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.80 - 6.94 (m, 2 H), 7.14 (d, J=2.18 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=8.24, 2.18 Hz, 1 H), 10.52 (brs, 1 H)

- 15 工程 268-2 : (4R) - 1 - [3 - (1, 3 - ペンゾジオキソール - 5 - イル) - 5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミドの合成

工程 21-2 と同手法により、工程 268-1 で得られた化合物 911 mg と (4R) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミド 塩

- 20 酸塩 590 mg から、表題化合物のジアステロ異性体混合物 488 mg (異性体 A : 異性体 B = 1 : 4) を得た。

異性体 A : 異性体 B = 1 : 4 の化合物 :

MS (ESI neg.) m/z : 442 ([M-H]⁻)

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.68 - 1.88 (m, 1 H), 2.18 - 2.29 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.99 - 3.13 (m, 1 H), 4.30 - 4.42 (m, 1 H), 4.61 - 4.69 (m, 1 H), 4.77 - 4.85 (m, 1 H), 5.97 - 6.05 (m, 2 H), 6.73 - 6.88 (m, 3 H), 7.06 - 7.30 (m, 3 H), 10.85 (brs, 1 H)

工程 268-3: (4R)-1-(3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合

5 成

実施例 2 と同手法により、工程 268-2 にて得られた化合物 (異性体 A: 異性体 B = 1:4) 200 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 150 mg を出発原料として、表題化合物 155 mg (異性体 A: 異性体 B = 1:4、アモルファス) を得た。

10 MS (ESI pos.) m/z: 720 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z: 696 ($[M-H]^-$)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.60 - 4.83 (m, 17 H), 5.97 - 8.30 (m, 9 H)

実施例 269

15 (4R)-1-(5-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

20 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

工程 269-1: (4R)-1-[5-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

25 工程 21-2 と同手法により、W02001098295, preparation 1.4A に記載の化合物: 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 807 mg と (4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 593 mg から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 174 mg (異性体 A)、222 mg (異性体 B) を得た。

異性体A : MS (ESI neg.) m/z : 428 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.64 - 1.89 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.91 - 3.05 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.73 - 3.79 (m, 1 H), 4.19 - 4.35 (m, 1 H), 4.67 (d, $J=4.82$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=9.02$ Hz, 2 H), 7.09 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J=8.24, 2.18$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J=9.01$ Hz, 2 H), 10.85 (brs, 1 H)

異性体B : MS (ESI neg.) m/z : 428 ($[M-H]^-$)

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1.62 - 1.86 (m, 2 H), 2.22 (dd, $J=8.55, 6.68$ Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 3.03 (dd, $J=8.47, 5.83$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 4.31 - 4.44 (m, 1 H), 4.64 (dd, $J=8.94, 3.50$ Hz, 1 H), 4.79 (d, $J=4.97$ Hz, 1 H), 6.81 - 6.91 (m, 3 H), 7.18 - 7.26 (m, 2 H), 7.34 - 7.38 (m, 2 H), 10.84 (brs, 1 H)

工程 269-2 : (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(4-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} - 2-オキシノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 269-1 にて得られた化合物 (異性体 B) 20 100 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンクロリド 80 mg を出発原料として、表題化合物 48 mg (アモルファス) を得た。

$[\alpha]_D^{20} = -15.6^\circ$ ($c=0.658$, $CHCl_3$)

MS (ESI pos.) m/z : 706 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 682 ($[M-H]^-$)

25 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1.86 - 1.95 (m, 2 H), 2.26 (dd, $J=10.34, 4.12$ Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 3.38 (dd, $J=10.18, 4.90$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.38 - 4.53 (m, 1 H), 4.69 (t, $J=7.07$ Hz, 1 H), 6.72 - 6.80 (m, 2 H), 6.82 - 6.90 (m,

1 H), 6.97 (dd, J=8.94, 2.41 Hz, 1 H), 7.19 - 7.33 (m, 3 H), 7.52 (d, J=2.18 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=9.01 Hz, 1 H)

実施例 270

- 5 (4R) - 1 - (5-クロロ-3-(3-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体) の合成

- 10 工程 270-1: (4R) - 1 - [5-クロロ-3-(3-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 15 工程 21-2 と同手法により、W02001098295、preparation 1.3A に記載の化合物: 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(3-メトキシフェニル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 870 mg と (4R) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 595 mg から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体をそれぞれ 246 mg (異性体 A)、80 mg (異性体 B) 得た。

異性体 A: MS (ESI neg.) m/z : 428([M-H]⁻)

- 20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.73 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 3.14 - 3.21 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.74 - 3.83 (m, 1 H), 4.19 - 4.37 (m, 1 H), 4.63 - 4.79 (m, 1 H), 6.80 - 6.98 (m, 3 H), 7.06 - 7.16 (m, 2 H), 7.19 - 7.31 (m, 2 H), 10.88 (brs, 1 H)

異性体 B: MS (ESI neg.) m/z : 428([M-H]⁻)

- 25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.62 - 1.92 (m, 2 H), 2.18 - 2.29 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 3.00 - 3.13 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.29 - 4.47 (m, 1 H), 4.65 - 4.73 (m, 1 H), 4.82 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=8.16, 1.48 Hz, 3 H), 7.12 - 7.31 (m, 4 H), 10.89 (s, 1 H)

工程270-2: (4R)-1-(5-クロロ-3-(3-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)の

5 合成

実施例2と同手法により、工程270-1にて得られた化合物(異性体B) 70mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 56mgを出発原料として、表題化合物 36mg(アモルファス)を得た。

- 10 $[\alpha]_D^{20} = -17.0^\circ$ ($c=0.556$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 706 ($[M+Na]^+$), (ESI neg.) m/z : 682 ($[M-H]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.87 - 1.97 (m, 2H), 2.26 - 2.33 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.40 (dd, $J=10.10$, 4.97 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.43 - 4.56 (m, 1H), 4.70 (t,

- 15 $J=6.76$ Hz, 1H), 6.71 - 6.82 (m, 2H), 6.84 - 6.89 (m, 1H), 6.97 (dd, $J=9.01$, 2.33 Hz, 1H), 7.03 - 7.15 (m, 2H), 7.21 - 7.30 (m, 1H), 7.49 (d, $J=2.33$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.70$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=8.86$ Hz, 1H)

20 実施例271

(4R)-1-(3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-4-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)の合

25 成

工程271-1: 3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-4-クロロ-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

工程 2 1-1 と同手法により、4-ブロモ-1, 3-ベンゾジオキソール
9.00 g、4-クロロイサチン 1.81 g を出発原料として、表題化合物
1.33 g を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 302 ($[M-H]^-$)

- 5 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) ; 5.74 (dd, $J=6.84$, 0.78 Hz, 2 H),
6.73 - 6.93 (m, 4 H), 7.18 - 7.28 (m, 1 H), 7.35 (dd, $J=7.54$, 1.79 Hz,
1 H), 10.66 (brs, 1 H)

- 工程 2 7 1-2 : (4 R) -1- [3- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-
10 イル) -4-クロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-3
-イル] -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 工程 2 1-2 と同手法により、工程 2 7 1-1 で得られた化合物 800 mg
と (4 R) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩
酸塩 1.03 g から、表題化合物のジアステロ異性体の一方を 395 mg
15 g (異性体 B) 得た。

異性体 B : MS (ESI pos.) m/z : 466 ($[M+Na]^+$)

- 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) ; 1.69 - 1.81 (m, 1 H), 1.89 - 2.04
(m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 4.38 (s,
1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.84 (d, $J=4.20$ Hz, 1 H), 5.77 (dd, $J=10.34$, 0.85
20 Hz, 2 H), 6.72 - 6.85 (m, 4 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.58 (dd, $J=5.28$,
4.20 Hz, 1 H), 10.64 (brs, 1 H)

- 工程 2 7 1-3 : (4 R) -1- (3- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-
イル) -4-クロロ-1- { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ)
25 フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール
-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左
旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 2 7 1-2 にて得られた化合物 (異性体 B)
132 mg、4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニ

ルクロリド 105 mg を出発原料として、表題化合物 101 mg (アモルフラス) を得た。

$[\alpha]_D^{30} = -15.9^\circ$ ($c = 1.54$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 720 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.93 - 2.07 (m, 1 H), 2.10 - 2.24 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 3.07 (d, $J=10.41$ Hz, 1 H), 3.75 (dd, $J=10.49$, 4.27 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.45 - 4.62 (m, 1 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 5.16 (d, $J=1.55$ Hz, 1 H), 5.47 (d, $J=1.55$ Hz, 1 H), 6.60 - 6.69 (m, 1 H), 6.75 (t, $J=7.93$ Hz, 1 H), 6.84 - 6.96 (m, 2 H), 7.02 (dd, $J=8.24$, 0.78 Hz, 1 H), 7.27 (t, $J=8.24$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 1 H), 7.99 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J=8.86$ Hz, 1 H)

実施例 272

- (4R) - 1 - [3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - 1 -
15 { [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - オキソ - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - L - プロリンアミドの合成

- 工程 272-1 : 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オンの合成
20

工程 21-1 と同手法により、4 - プロモ - 1, 3 - ベンゾジオキソール 7.80 g、5 - トリフルオロメトキシイサチン 2.30 g を出発原料として、表題化合物 1.65 g を得た。

- 25 MS (ESI pos.) m/z : 376 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), (ESI neg.) m/z : 352 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ; 5.78 (dd, $J=18.19$, 0.93 Hz, 2 H), 6.78 - 7.05 (m, 4 H), 7.15 - 7.32 (m, 2 H), 10.64 (s, 1 H)

工程 272-2: (4R)-1-[3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-2-オキソ-5-(トリフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成

- 5 工程 21-2 と同手法により、工程 272-1 で得られた化合物 800 mg と (4R)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド 塩酸塩 528 mg から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性体混合物を 1.13 g 得た。

MS (ESI pos.) m/z : 494 ($[M+H]^+$), (ESI neg.) m/z : 492 ($[M-H]^-$)

- 10 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.90 - 2.05 (m, 1H), 2.14 - 2.31 (m, 1H), 2.54 - 2.95 (m, 6H), 3.10 (d, $J=8.55$ Hz, 0.7H), 3.56 - 3.62 (m, 0.7H), 3.64 (d, $J=4.20$ Hz, 0.3H), 3.79 - 3.89 (m, 0.3H), 3.89 - 4.00 (m, 0.3H), 4.28 - 4.39 (m, 0.3H), 4.38 - 4.51 (m, 0.7H), 4.85 (dd, $J=8.16, 6.45$ Hz, 0.7H), 5.89 (dd, $J=7.85, 1.48$ Hz, 0.6H),
15 6.00 (dd, $J=9.56, 1.32$ Hz, 1.4H), 6.73 - 7.59 (m, 6H), 8.85 (s, 0.7H), 9.70 (s, 0.3H)

- 工程 272-3: (4R)-1-[3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-5-(トリフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミドの合成
- 20

- 実施例 2 と同手法により、工程 272-2 にて得られた化合物 373 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド 263 mg を出発原料として、表題化合物の異性体をそれぞれ 213 mg (異性体 A、アモルファス) と、134 mg (異性体 B、アモルファス) を得た。

異性体 A: MS (ESI pos.) m/z : 748 ($[M+H]^+$)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.78 - 1.91 (m, 1 H), 1.97 - 2.13 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 3.39 - 3.48 (m, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 1 H), 3.90 - 4.01 (m, 4 H), 4.30 - 4.39 (m, 1 H), 5.40 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 5.52 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J=7.69, 1.17 Hz, 1 H), 6.85 - 6.93 (m, 2 H), 6.96 (dd, J=9.01, 2.33 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=2.64 Hz, 1 H), 7.13 - 7.22 (m, 1 H), 7.54 (dd, J=8.24, 1.09 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=9.01 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=8.86 Hz, 1 H)

異性体B : [α]_D²⁰ = -16.8° (c=0.933, CHCl₃)

MS (ESI pos.) m/z : 748 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.82 - 1.95 (m, 1 H), 2.05 - 2.18 (m, 1 H), 2.46 - 2.72 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 3.57 (dd, J=10.18, 3.96 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.33 - 4.45 (m, 1 H), 4.58 (dd, J=8.55, 5.44 Hz, 1 H), 5.64 (d, J=1.40 Hz, 1 H), 5.77 (d, J=1.40 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=4.82 Hz, 2 H), 6.79 - 6.90 (m, 2 H), 6.97 (dd, J=9.01, 2.33 Hz, 1 H), 7.11 - 7.20 (m, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 1 H), 7.97 (d, J=9.01 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=9.01 Hz, 1 H)

実施例 273

- (2S)-1-[5-クロロ-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-3-(2-ナフチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

工程 273-1 : 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-ナフチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

- 工程 21-1 と同手法により、2-プロモナフタレン 11.1 g、5-クロロイサチン 5.00 g を出発原料として、表題化合物 7.81 g を得た。

MS (ESI neg.) m/z : 308 ([M-H]⁻)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 6.89 – 7.02 (m, 2 H), 7.14 (d, $J=2.33$ Hz, 1 H), 7.27 – 7.38 (m, 2 H), 7.45 – 7.58 (m, 2 H), 7.79 – 7.98 (m, 4 H), 10.64 (s, 1 H)

- 5 工程 273-2 : (2S) -1- [5-クロロ-3-(2-ナフチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -N, N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミドの合成

工程 21-2 と同手法により、工程 273-1 で得られた化合物 2.02 g と (2S) -N, N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド トロフルオロ酢酸塩 (6.51 mmol) から、表題化合物の 2 種のジアステレオ異性をそれぞれ 1.77 g (異性体 A)、4.76 mg (異性体 B) 得た。

異性体 A : MS (ESI neg.) m/z : 446 ($[\text{M-H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.37 – 1.94 (m, 7 H), 2.34 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 3.79 – 3.94 (m, 1 H), 4.05 – 4.12 (m, 1 H), 6.86 – 6.93 (m, 1 H), 7.29 – 7.38 (m, 2 H), 7.40 – 7.61 (m, 3 H), 7.75 – 8.00 (m, 4 H), 10.73 (s, 1 H)

異性体 B : MS (ESI neg.) m/z : 446 ($[\text{M-H}]^-$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.49 (s, 6 H), 1.84 – 1.98 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 3.86 – 3.99 (m, 1 H), 4.06 – 4.15 (m, 1 H), 6.85 (d, $J=8.39$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J=2.18$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J=8.32, 2.25$ Hz, 1 H), 7.44 – 7.55 (m, 2 H), 7.76 – 7.99 (m, 5 H), 10.62 (s, 1 H)

- 25 工程 273-3 : (2S) -1- [5-クロロ-1- { [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -3-(2-ナフチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -N, N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド (左旋性異性体) の合成

実施例 2 と同手法により、工程 273-2 にて得られた化合物 (異性体 B) 200 mg、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニ

ルクロリド 154 mg を出発原料として、表題化合物 198 mg (アモルフラス) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.9^{\circ}$ ($c = 0.297$, CHCl_3)

MS (ESI pos.) m/z : 724 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.60 (m, 5 H), 1.86 – 2.02 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.41 – 2.48 (m, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 3.71 – 3.85 (m, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 4.01 – 4.06 (m, 1 H) 7.08 – 7.15 (m, 1 H) 7.16 – 7.21 (m, 1 H) 7.32 – 7.41 (m, 2 H) 7.44 – 7.62 (m, 5 H) 7.79 (d, $J = 8.86$ Hz, 1 H) 7.85 – 7.94 (m, 2 H) 8.30 (d, $J = 9.01$ Hz, 1 H)
- 10

合成例 2

- (4R) – 1 – (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) – 1 – { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} – 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) – 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体; 実施例 103 と同一化合物) の合成
- 15

- 工程 138-4 で得られた化合物 152 g、 K_2CO_3 2.78 g を MeOH (1.5 L) 中、室温にて 10 時間攪拌した。氷冷下、 1 mol/L 塩酸にて中和した後、減圧下濃縮した。得られた粗体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 N、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 100/2/0.2 \sim 100/7/0.7$; $v/v/v$) にて精製し、表題化合物 132.5 g (淡黄色アモルフラス) を得た。得られたアモルフラスを EtOH (1.46 L) に溶解し、溶液中に水 (1.13 L) を室温にて 45 分間かけて滴下した後 17.5 時間攪拌した。氷冷下 2.5 時間攪拌後析出物を濾取することにより表題化合物 130.1 g (無色結晶) を得た。
- 25

m. p. : 192 – 193 °C ($\text{EtOH-H}_2\text{O}$)

試験例 1

1) V1b、V1a、V2 受容体結合試験

- ヒト V1b、V1a、V2 受容体発現細胞由来の各粗膜標品の調整とそれを用いた受容体結合実験は、Br. J. Pharmacol. (1998) 125, 1463-1470. の方法に準じて行った。方法の概略を以下に示す。

- ヒト V1b 受容体を発現する CHO 細胞、及びヒト V1a、V2 受容体を発現する 293FT 細胞を、それぞれ 50 mmol/L トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4, 含 10 mmol/L 塩化マグネシウム) 中でホモジナイズした。得られた各ホモジネートを 50,000 × g、4℃ で 20 分間遠心分離し、沈査を 50 mmol/L トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4, 含 10 mmol/L 塩化マグネシウム、0.1% ウシ血清アルブミン) に再懸濁して、粗膜標品とした。この粗膜標品に [³H] (A_rg⁸) - パソプレッシン (最終濃度 0.1 nmol/L ~ 0.4 nmol/L) 及び各被検薬 (最終濃度 0.1 nmol/L ~ 1 μmol/L または 0.01 nmol/L ~ 0.1 μmol/L) を添加し、22℃ で 90 分間反応させた。反応終了後、反応溶液を 0.3% ポリエチレンイミンに 2 時間浸透させた GF/C ガラス繊維フィルターを用いて濾過した。この GF/C ガラス繊維フィルターを十分に乾燥させてシンチレーターを加えた後、液体シンチレーションカウンターを用いてフィルター上の放射活性を測定した。V1b 受容体結合試験では 0.1 μmol/L、V1a 及び V2 受容体結合試験では 5 μmol/L の (A_rg⁸) - パソプレッシン存在下における [³H] (A_rg⁸) - パソプレッシンの結合を非特異的結合とし、(A_rg⁸) - パソプレッシン非存在下での総結合から非特異的結合を差し引いたものを特異的結合とした。各化合物濃度での抑制曲線を元に、被検薬の 50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。その結果を表 1 に示す。

また、V1b 受容体結合試験に関しては、総結合量から 0.1 μmol/L の被検薬存在下での結合量を差し引いた値を特異的結合量で除して、当該濃度での被検薬の阻害率 (% of inhibition) とした。阻害率の測定結果を表 2 に示す。

また、各実施例で得られた化合物の構造式を表 3 に示す。

表 1：受容体結合試験結果（IC₅₀ 値）

実施例No.	異性体	IC50 値(nmol/L)		
		V1b	V1a	V2
SSR149415 (対照化合物)		1.2	42	595
2		2.6	743	4,014
5		16	2,180	>10,000
31		5.2	953	>10,000
38	A	31	>10,000	>10,000
41		7.1	3,763	>10,000
61		15	1,470	>10,000
71		6.3	4,050	>10,000
81		18	677	>10,000
103		2.3	504	3,370
116		2.9	653	>10,000
120		11	6,790	>10,000
126		15	8,240	>10,000
140		1.1	355	3,190
147		1.2	1,110	5,650
170		0.56	65.1	4,050
191		1.8	293	3,340
192		4.3	792	>10,000
195	A	0.56	573	>10,000
217		0.96	404	3,100
225		0.32	101	5,050

表 2 : 阻害率 (V1b : % of inhibition)

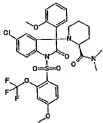
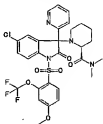
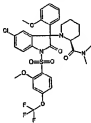
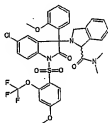
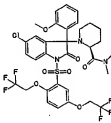
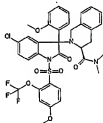
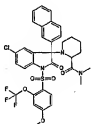
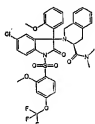
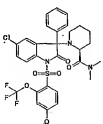
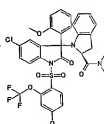
実施例No.	阻害率 (% of inhibition)
4	102
7	96
40	66
43	92
58	77
80	69
83	72
86	86
89	104
90	97
92	102
96	73
102	102
104	94
105	95
107	102
112	55
117	95
118	67
121	47
135	92
137	96
139	103
144	95
146	94
148	85
150	89
152	107
154	100
161	78
169	93
171	95
173	104
176	97
190	93
199	98
201	53
203	87
206	105
221	102
230	101
236	93
238	89
240	85

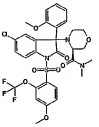
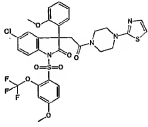
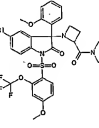
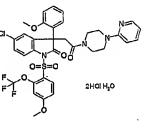
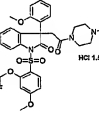
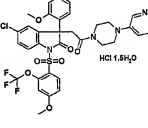
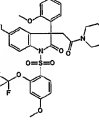
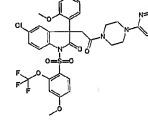
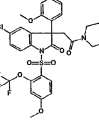
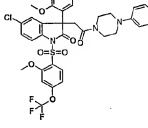
表3 各実施例で得られた化合物の構造式

実施例	構造式	実施例	構造式
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

実施例	構造式	実施例	構造式
11		16	
12		17	
13		18	
14		19	
15		20	

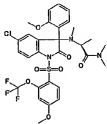
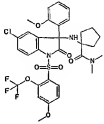
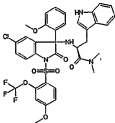
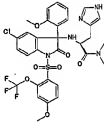
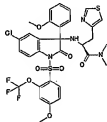
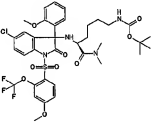
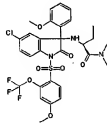
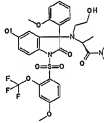
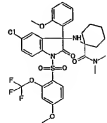
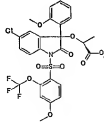
実施例	構造式	実施例	構造式
21		26	
22		27	
23		28	
24		29	
25		30	

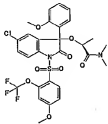
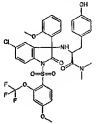
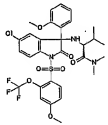
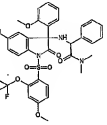
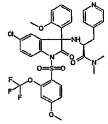
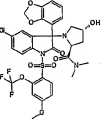
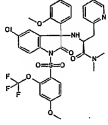
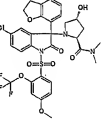
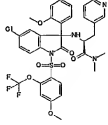
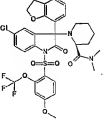
実施例	構造式	実施例	構造式
31		36	
32		37	
33		38	
34		39	
35		40	

実施例	構造式	実施例	構造式
41		46	
42		47	 2HCl · H ₂ O
43	 HCl · 1.5H ₂ O	48	 HCl · 1.5H ₂ O
44		49	
45		50	

実施例	構造式	実施例	構造式
51		56	
52		57	
53		58	
54		59	
55		60	

実施例	構造式	実施例	構造式
61		66	
62		67	
63		68	
64		69	
65		70	

実施例	構造式	実施例	構造式
71		76	
72		77	
73		78	
74		79	
75		80	

実施例	構造式	実施例	構造式
81		86	
82		87	
83		88	
84		89	
85		90	

実施例	構造式	実施例	構造式
91		96	
92		97	
93		98	
94		99	
95		100	

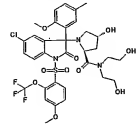
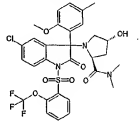
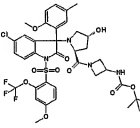
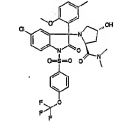
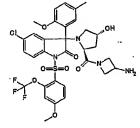
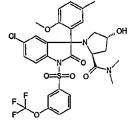
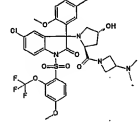
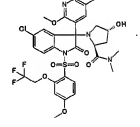
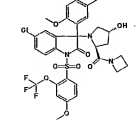
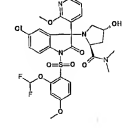
実施例	構造式	実施例	構造式
101		106	
102		107	
103		108	
104		109	
105		110	

実施例	構造式	実施例	構造式
111		116	
112		117	
113		118	
114		119	
115		120	

実施例	構造式	実施例	構造式
121		126	
122		127	
123		128	
124		129	
125		130	

実施例	構造式	実施例	構造式
141		146	
142		147	
143		148	
144		149	
145		150	

実施例	構造式	実施例	構造式
151		156	
152		157	
153		158	
154		159	
155		160	

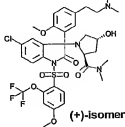
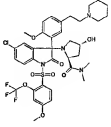
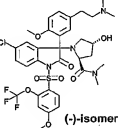
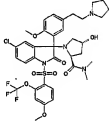
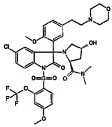
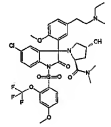
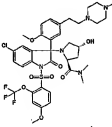
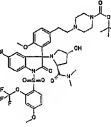
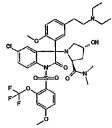
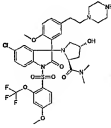
実施例	構造式	実施例	構造式
161		166	
162		167	
163		168	
164		169	
165		170	

実施例	構造式	実施例	構造式
171		176	
172		177	
173		178	
174		179	
175		180	

実施例	構造式	実施例	構造式
180		185	
181		186	
182		187	
183		188	
184		189	

実施例	構造式	実施例	構造式
200		205	
201		206	
202		207	
203		208	
204		209	

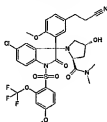
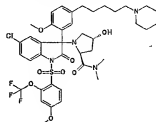
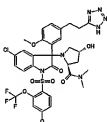
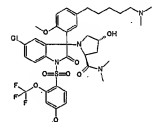
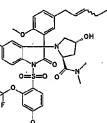
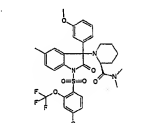
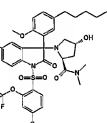
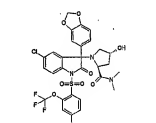
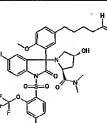
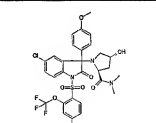
実施例	構造式	実施例	構造式
210		215	
211		216	
212		217	
213		218	
214		219	

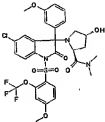
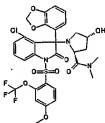
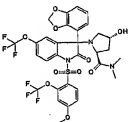
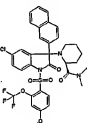
実施例	構造式	実施例	構造式
220	 <p>(+)-isomer</p>	225	
221	 <p>(-)-isomer</p>	226	
222		227	
223		228	
224		229	

実施例	構造式	実施例	構造式
230		235	
231		236	
232		237	
233		238	
234		239	

実施例	構造式	実施例	構造式
240		245	
241		246	
242		247	
243		248	
244		249	

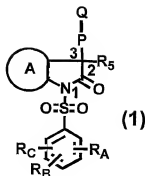
実施例	構造式	実施例	構造式
250		255	
251		256	
252		257	
253		258	
254		259	

実施例	構造式	実施例	構造式
260		265	
261		266	
262		267	
263		268	
264		269	

実施例	構造式
270	
271	
272	
273	

請求の範囲

1. 式 (1)



(式中、A環は炭素原子数6～14のアリール基、又は芳香族複素環基を示し、A環は、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 の下記に定義される1～4個の基で置換されても良く、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基A群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、炭素原子数2～5のアルキニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数6～14のアリールオキシ基、モノーアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、モノアリアルアミノ基、ジアリアルアミノ基、カルバモイル基、モノーアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、モノアリアルアミノカルボニル基、ジアリアルアミノカルボニル基、メルカプト基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数1～5のアルキルスルフィニル基、炭素原子数1～5のアルキルスルホニル基、炭素原子数6～14のアリール基、下記置換基B群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、又は下記置換基C群から選ばれる1～5個の基で置換された複素環基から選ばれる基を示すか、又は、 R_1 と R_2 、 R_2 と R_3 、又は R_3 と R_4 のいずれか1組は、一結になって、

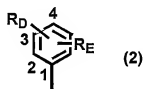
炭素原子数 3～6 のアルキレン基、炭素原子数 1～3 のアルキレンジオキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数 1～3 のアルキレンジオキシ基、式- $(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ で表される基、又は式- $(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^\circ-$ で表される基を示し、 m は、2～4 の整数を示し、

R° は、水素原子、炭素原子数 1～5 のアルキル基、炭素原子数 7～19 のアラルキル基、炭素原子数 1～5 のアルキルカルボニル基、炭素原子数 6～14 のアリアルカルボニル基、炭素原子数 1～5 のアルコキシカルボニル基、又は炭素原子数 7～19 のアラルキルオキシカルボニル基を示し；

P は、単結合、又は炭素原子数 1～5 のアルキレン基を示し；

Q は、炭素原子数 6～14 のアリアル基、下記置換基 D 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された炭素原子数 6～14 のアリアル基、芳香族複素環基、下記置換基 E 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された芳香族複素環基、

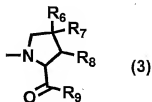
又は式 (2)



(式中、 R_D 及び R_E は、2位と3位、又は3位と4位の置換位置にあり、 R_D 及び R_E は、一緒になって、炭素原子数 3～6 のアルキレン基、炭素原子数 1～3 のアルキレンジオキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数 1～3 のアルキレンジオキシ基、式- $(\text{CH}_2)_{m'}-\text{O}-$ で表される基、式- $(\text{CH}_2)_{m'}-\text{NR}^{\circ'}$ -で表される基、式- $(\text{CH}_2)_{m'}-\text{S}-$ で表される基、式- $\text{O}-(\text{CH}_2)_{m'}-\text{NR}^{\circ'}$ -で表される基、式- $\text{O}-(\text{CH}_2)_{m'}-\text{S}-$ で表される基、式- $\text{NR}^{\circ'}-(\text{CH}_2)_{m'}-\text{S}-$ で表される基、又は式- $\text{S}-(\text{CH}_2)_{m'}-\text{S}-$ で表される基を示し、 m' は、2～4 の整数を示し、 $\text{R}^{\circ'}$ は、水素原子、炭素原子数 1～5 のアルキル基、炭素原子数 7～19 のアラルキル基、炭素原子数 1～5 のアルキルカルボニル基、炭素原子数 6～14 のアリアルカルボニル

基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、又は炭素原子数7～19のアラルキルオキシカルボニル基を示す。)で表される基を示し;

R_6 は、式(3)



(式中、 R_6 は、水素原子、ハロゲン原子、又は式 $-OR_{10}$ で表される基を示し、 R_7 は水素原子、ハロゲン原子、式 $-SR_{10}$ で表される基、又は式 $-NR_{10}R_{11}$ で表される基を示し、 R_8 は水素原子、ハロゲン原子、又はヒドロキシル基(但し、(I) R_6 が水素原子であり、 R_7 がハロゲン原子、式 $-SR_{10}$ で表される基、又は式 $-NR_{10}R_{11}$ で表される基である場合、 R_8 は水素原子を示し、(II) R_6 及び R_7 が水素原子である場合、 R_8 はヒドロキシル基、又はハロゲン原子であり、(III) R_6 がハロゲン原子であり、 R_7 はハロゲン原子である場合、 R_8 は水素原子であり、(IV) R_6 が式 $-OR_{10}$ で表される基である場合、 R_7 は水素原子であり、 R_8 は水素原子、又はヒドロキシル基である。)を示すか、又は R_6 と R_7 は、一緒になって、オキシ基を示し、

R_9 は、式 $-OR_{12}$ で表される基、式 $-SR_{13}$ で表される基、又は式 $-NR_{14}R_{15}$ で表される基を示し、

R_{10} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基G群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、モノアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、モノアリアルアミノカルボニル基、モノアルキルアミノチオカルボニル基、又はモノアリアルアミノチオカルボニル基を示し、

R_{11} は水素原子、又は炭素原子数1～5のアルキル基を示し、

R_{12} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基H群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、炭素原子数7～19のアラルキル基、又は複素環基を示し、

R_{13} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数3～8のシクロアルキル基を示し、

R_{14} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基I群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、炭素原子数1～5のアルキルスルホニル基、式 $-OR_{16}$ で表される基、又は式 $-NR_{17}R_{18}$ で表される基を示し、

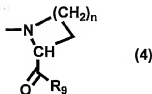
R_{15} は、ヒドロキシル基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数3～8のシクロアルキル基を示すか、又は R_{14} と R_{15} は隣接する窒素原子と共に、含窒素複素環基、炭素原子数1～5のアルキル基で置換された含窒素複素環基、ジールキルアミノ基で置換された含窒素複素環基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニルアミノ基で置換された含窒素複素環基、複素環基で置換された含窒素複素環基、又はアミノ基で置換された含窒素複素環基を示し、

R_{16} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキルカルボニル基、炭素原子数6～14のアリールカルボニル基、又は式 $-(CO)-$ (複素環)で表される基を示し、

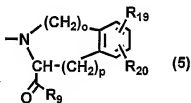
R_{17} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキルカルボニル

基、炭素原子数 6 ～ 14 のアリールカルボニル基、又は式 — (CO) — (複素環) で表される基を示し、

R_{18} は、水素原子又は炭素原子数 1 ～ 5 のアルキル基を示すか、又は R_{17} と R_{18} は隣接する窒素原子と共に、含窒素複素環基を示す。) で表される基、
式 (4)



(式中、n は 1 ～ 3 の整数を示し、 R_9 は、上記と同じである。) で表される基、
式 (5)



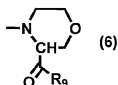
(式中、o 及び p は、独立して、0 ～ 2 の整数を示し、o と p の和は、1 又は 2 を示し、

R_{19} は、水素原子、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ～ 5 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 5 のアルコキシ基、アミノ基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、又は炭素原子数 1 ～ 5 のアルコキシカルボニルアミノ基を示し、

R_{20} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ～ 5 のアルキル基、又は炭素原子数 1 ～ 5 のアルコキシ基を示し、

R_9 は、上記と同じである。) で表される基、
式 (6)

612



(式中、 R_9 は、上記と同じである。) で表される基、

式 (7)



(式中、Yは、メチレン基、酸素原子、式—NH—で表される基、式—O—C H_2 —で表される基、式—NH—C H_2 —で表される基、又は式—NH—C H_2 —C H_2 —で表される基を示し、

Zは、式—(C H_2) $_q$ —で表される基、カルボニル基、式—(CO)—(C H_2) $_q$ —で表される基、式—(CO)—NH—で表される基、式—(CS)—NH—で表される基、又は単結合を示し、

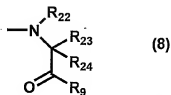
qは、1～5の整数を示し、

B環は、5～9員の含窒素複素環基を示し (B環におけるNは窒素原子を示す。)、

B環におけるDは、炭素原子又は窒素原子を示し、

R_{21} は、炭素原子数6～14のアリール基、下記置換基L群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、又は下記置換基M群から選ばれる1～5個の基で置換された複素環基を示す。) で表される基、

式 (8)



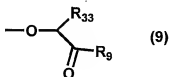
(式中、 R_{22} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基G群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、又は複素環基を示し、

R_{23} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基N群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、又は複素環基を示し、

R_{24} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～5のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、ヒドロキシル基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、又は炭素原子数3～8のシクロアルキル基を示すか、又は R_{23} と R_{24} は隣接する炭素原子と共に、炭素原子数3～8のシクロアルキル基を示し、

R_9 は、上記と同じである。) で表される基、

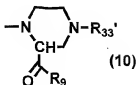
式(9)



(式中、 R_{33} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基O群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数6～14のアリール基、又は複素環基を示し、

R_9 は、上記と同じである。) で表される基を示すか、

又は式(10)



(式中、 $R_{33'}$ は、水素原子、炭素原子数 1～5 のアルキル基、下記置換基 P 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された炭素原子数 1～5 のアルキル基、炭素原子数 3～8 のシクロアルキル基、炭素原子数 1～5 のアルコキシカルボニル基、炭素原子数 6～14 のアリール基、又は複素環基を示し、

R_9 は、上記と同じである。) で表される基を示し；

- (i) A 環が炭素原子数 6～14 のアリール基であり、Q が炭素原子数 6～14 のアリール基、下記置換基 D 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された炭素原子数 6～14 のアリール基、又は上記式 (2) で表される基の内、 R_D 及び R_E が一緒になって炭素原子数 1～3 のアルキレンジオキシ基を形成する基である場合、

(i-1) R_A が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、又は炭素原子数 1～5 のアルキル基であり、 R_B が炭素原子数 1～5 のアルコキシ基であり、 R_C が水素原子であるか、

(i-2) R_A が炭素原子数 1～5 のアルコキシ基であり、 R_B 及び R_C が、独立して、炭素原子数 1～5 のアルコキシ基であるか、

(i-3) R_A が炭素原子数 1～5 のアルキルチオ基であり、 R_B が炭素原子数 1～5 のアルキルチオ基、又は炭素原子数 1～5 のアルコキシ基であり、 R_C が水素原子であるか、又は

(i-4) R_A がフッ素原子で置換された炭素原子数 1～5 のアルコキシ基であり、 R_B が水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数 1～5 のアルコキシ基、フッ素原子で置換された炭素原子数 1～5 のアルコキシ基、炭素原子数 1～5 のアルキルチオ基、炭素原子数 1～5 のアルキルスルフィニル基、又は炭素原子数 1～5 のアルキルスルホニル基であり、 R_C が水素原子、又は炭素原子数 1～5 のアルコキシ基であり、

- (i i) A環が芳香族複素環基であり、Qが炭素原子数6～14のアリール基、下記置換基D群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、上記式(2)で表される基、芳香族複素環基、又は下記置換基E群から選ばれる1～5個の基で置換された芳香族複素環基である場合、

R_A 、 R_B 及び R_C は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数1～5のアルキルスルフィニル基、炭素原子数1～5のアルキルスルホニル基、又はフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基から選ばれる基を示し、

- (i i i) A環が炭素原子数6～14のアリール基であり、Qが上記式(2)で表される基、芳香族複素環基、又は下記置換基E群から選ばれる1～5個の基で置換された芳香族複素環基である場合、

(iii-1) R_A が炭素原子数1～5のアルコキシ基、又はトリフルオロメトキシ基であり、 R_B が炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、 R_C が炭素原子数1～5のアルコキシ基であるか、又は、

(iii-2) R_A が1～2個のフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、又は3～5個のフッ素原子で置換された炭素原子数2～5のアルコキシ基であり、 R_B が炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、 R_C が水素原子であり；

置換基A群は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数6～14のアリールオキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルオキシ基、炭素原子数6～14のアリールカルボニルオキシ基、シアノ基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、モノーアルキルアミノカルボニル基、ジーアルキルアミノカルボニル基、ジアーリアルアミノ

カルボニル基、炭素原子数6～14のアリール基及び複素環基を示し、

置換基B群は、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルアミノ基、ジーアルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基及び炭素原子数1～5のアルキルチオ基を示し、

置換基C群は、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、シアノ基、カルボキシル基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基及び炭素原子数1～5のアルキルチオ基を示し、

置換基D群は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基F群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、炭素原子数2～5のアルキニル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、炭素原子数6～14のアリールオキシ基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、モノーアリールアミノ基、ジーアリールアミノ基、メルカプト基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、及び炭素原子数1～5のアルキル基で置換された複素環基を示し、

置換基E群は、炭素原子数1～5のアルキル基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、及び炭素原子数1～5のアルコキシ基を示し、

置換基F群は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ホルミル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、モノーシクロアルキルアミノ基、アルキルシクロアルキルアミノ基、シアノ基、炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、炭素原子数1～5のアルキル基で

置換された複素環基、及び炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基で置換された複素環基を示し、

置換基G群は、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、モノアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、モノアリールアミノカルボニル基、ジアリールアミノカルボニル基、式-(C)O-(複素環)で表される基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルオキシ基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシ基、炭素原子数6～14のアリールオキシ基、式-O-(複素環)で表される基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、モノアリールアミノ基、ジアリールアミノ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルアミノ基、炭素原子数7～19のアラルキルカルボニルアミノ基、式-NH-(C=O)-(複素環)で表される基、炭素原子数6～14のアリールスルホニルアミノ基、炭素原子数1～5のアルキル基で置換された炭素原子数6～14のアリールスルホニルアミノ基、ニトロ基で置換された炭素原子数6～14のアリールスルホニルアミノ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数7～19のアラルキルチオ基、炭素原子数6～14のアリールチオ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数6～14のアリールチオ基、炭素原子数1～5のアルキル基で置換された炭素原子数6～14のアリールチオ基、式-S-(複素環)で表される基、炭素原子数6～14のアリールスルホニル基、炭素原子数1～5のアルキル基で置換された炭素原子数6～14のアリールスルホニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数3～8のシクロアルケニル基、炭素原子数6～14のアリール基、下記置換基J群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、及び下記置換基K群から選ばれる1～5個の基で置換された複素環基を示し、

置換基H群は、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシル基、炭素

原子数1～5のアルコキシ基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、モノーアルキルアミノカルボニル基、ジーアルキルアミノカルボニル基、炭素原子数1～5のアルコシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数3～8のシクロアルケニル基、及び複素環基を示し、

置換基I群は、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、モノーアルキルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、モノーアルキルアミノカルボニル基、ジーアルキルアミノカルボニル基、炭素原子数1～5のアルコシカルボニル基、メルカプト基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、及び複素環基を示し、

置換基J群は、シアノ基、ハロゲン原子、炭素原子数1～5のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ニトロ基、及び炭素原子数1～5のアルコシカルボニル基を示し、

置換基K群は、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシ基、炭素原子数6～14のアリール基、及び炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基を示し、

置換基L群は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルオキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルアミノ基、ジーアルキルアミノ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数6～14のアリール基、炭素原子数6～14のアリールオキシ基、炭素原子数6～14のアリールチオ基、及び複素環基を示し、

置換基M群は、ハロゲン原子、及び炭素原子数1～5のアルキル基を示し、
 置換基N群は、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、
 メルカプト基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルコ
 キシカルボニル基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシカルボニル基、炭
 素原子数6～14のアリールオキシカルボニル基、式- (CO) - O - (複素
 環) で表される基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルオキシ基、炭素原
 子数6～14のアリールカルボニルオキシ基、式-O - (CO) - (複素環)
 で表される基、モノールキルアミノ基、ジールキルアミノ基、モノール
 リールアミノ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルアミノ基、炭素原子数
 7～19のアラルキルカルボニルアミノ基、炭素原子数6～14のアリールカ
 ルボニルアミノ基、式-NH - (CO) - (複素環) で表される基、炭素原子
 数1～5のアルキルスルホニルアミノ基、炭素原子数6～14のアリールスル
 ホニルアミノ基、炭素原子数1～5のアルキル基で置換された炭素原子数6～
 14のアリールスルホニルアミノ基、式-NH - SO₂ - (複素環) で表される
 基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数7～19のアラルキルチ
 オ基、炭素原子数6～14のアリールチオ基、式-S - (複素環) で表される
 基、炭素原子数1～5のアルキルスルフィニル基、炭素原子数1～5のアルキ
 ルスルホニル基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素原
 子数7～19のアラルキルオキシカルボニルアミノ基、炭素原子数6～14の
 アリールオキシカルボニルアミノ基、式- (CO) - NR₁₄R₁₅ (式中、R₁₄
 及びR₁₅ は上記と同じである。) で表される基、式-NR₂₈- (C=NR₂₇)
 -NR₂₅R₂₆ (式中、R₂₅は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭
 素原子数2～5のアルケニル基、アミノ基、ヒドロキシル基、又はニトロ基を
 示し、R₂₆、R₂₇及びR₂₈は、独立して、水素原子、又は炭素原子数1～5の
 アルキル基を示す。) で表される基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭
 素原子数6～14のアリール基、ヒドロキシル基で置換された炭素原子数6～
 14のアリール基、炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数

6～14のアリール基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、及び炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基で置換された複素環基を示し、

置換基O群は、アミノ基、ヒドロキシル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルオキシ基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、炭素原子数6～14のアリール基、ヒドロキシル基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシカルボニルアミノ基、式-(CO)-NR₁₄R₁₅(式中、R₁₄及びR₁₅は上記と同じである。)で表される基、及び式-NR₃₂-(C=NR₃₁)-NR₂₉R₃₀(式中、R₂₉、R₃₀、R₃₁及びR₃₂は、独立して、水素原子、又は炭素原子数1～5のアルキル基を示す。)で表される基を示し、

置換基P群は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニルオキシ基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシカルボニル基、炭素原子数6～14のアリール基、及び複素環基を示す。)で表される1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物若しくは芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物、又はそれらの医薬上許容される塩。

2. A環がR₁、R₂、R₃及びR₄から選ばれる1～4個の基で置換されても良い芳香族複素環基であり、R_A、R_B及びR_Cは、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数1～5のアルキルスルフィニル基、炭素原子数1～5のアルキルスルホニル基、又はフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基から選ばれる基(但し、R_A、R_B及びR_Cの少なくとも一つはフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基である。)である請求の範囲1記載の芳香

族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

3. A環が R_1 、 R_2 及び R_3 から選ばれる1~3個の基で置換されても良いピロリジン環であり、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素原子数1~5のアルキル基、置換基A群から選ばれる1~5個の基で置換された炭素原子数1~5のアルキル基、炭素原子数2~5のアルケニル基、炭素原子数2~5のアルキニル基、炭素原子数3~8のシクロアルキル基、炭素原子数1~5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1~5のアルコキシ基、炭素原子数6~14のアリールオキシ基、モノ-アルキルアミノ基、ジ-アルキルアミノ基、モノ-アリールアミノ基、ジ-アリールアミノ基、カルバモイル基、モノ-アルキルアミノカルボニル基、ジ-アルキルアミノカルボニル基、モノ-アリールアミノカルボニル基、ジ-アリールアミノカルボニル基、メルカプト基、炭素原子数1~5のアルキルチオ基、炭素原子数1~5のアルキルスルフィニル基、炭素原子数1~5のアルキルスルホニル基、炭素原子数6~14のアリール基、置換基B群から選ばれる1~5個の基で置換された炭素原子数6~14のアリール基、複素環基、又は置換基C群から選ばれる1~5個の基で置換された複素環基を示すか、 R_1 と R_2 又は R_2 と R_3 のいずれか1組は、一緒になって、炭素原子数3~6のアルキレン基、炭素原子数1~3のアルキレンジオキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1~3のアルキレンジオキシ基、式 $-(CH_2)_m-O-$ で表される基(式中、 m は上記と同じである。)又は式 $-(CH_2)_m-NR^o-$ で表される基(式中、 m 及び R^o は上記と同じである。)を示す請求の範囲2記載の芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

4. R_1 、 R_2 及び R_3 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子であり、

Qが、炭素原子数6~14のアリール基、又は「水素原子、炭素原子数1~5のアルキル基、又は炭素原子数1~5のアルコキシ基」から選ばれる1~5

個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基であり、

R_5 が、式(3)(ここで、 R_6 はヒドロキシル基であり、 R_7 は水素原子であり、 R_8 は水素原子であり、 R_9 はジールキルアミノ基である。)であり、

R_A 及び R_B は、独立して、炭素原子数1～5のアルコキシ基、又はフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基(但し、少なくとも一方はフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基である。)であり、

R_C が、水素原子である請求の範囲3記載の芳香族複素環が縮合したピロリジン-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

5. A環が R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 の1～4個の基で置換されても良いベンゼン環であり、

Qが、炭素原子数6～14のアリール基、置換基D群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、又は上記式(2)で表される基の内、 R_D 及び R_E が一緒になって炭素原子数1～3のアルキレンジオキシ基を形成する基であり、

R_A 、 R_B 及び R_C は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数1～5のアルキルスルフィニル基、炭素原子数1～5のアルキルスルホニル基、又はフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基から選ばれる基(但し、 R_A 、 R_B 及び R_C の少なくとも一つはフッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基である。)である請求の範囲1記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

6. R_5 が、式(3)である請求の範囲5記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

7. R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、独立して、水素原子、カルボキシル基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、ハロゲン原子1～5個で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数

1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、カルバモイル基、又は複素環基を示し、

Pは、単結合、又は炭素原子数1～5のアルキレン基を示し、

Qは、炭素原子数6～14のアリール基、下記置換基D'群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、又は上記式(2)で表される基の内、 R_D 及び R_E が一緒になって炭素原子数1～3のアルキレンジオキシ基を形成する基を示し、

R_5 が、式(3)(ここで、 R_6 は、水素原子、ハロゲン原子、又は式 $-OR_1$ で表される基を示し、

R_6 が水素原子、 R_7 がハロゲン原子の場合、 R_8 は水素原子を示し、

R_6 及び R_7 が水素原子の場合、 R_8 はヒドロキシル基、又はハロゲン原子を示し、

R_6 がハロゲン原子の場合、 R_7 はハロゲン原子、 R_8 は水素原子を示し、 R_6 が式 $-OR_{10}$ で表される基の場合、 R_7 は水素原子、 R_8 は水素原子、又はヒドロキシル基を示し、

又は、 R_6 、 R_7 は一緒になってオキシ基を示し、

R_9 は、式 $-OR_{12}$ (式中、 R_{12} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数7～19のアラルキル基を示す。)で表される基、又は式 $-NR_{14}R_{15}$ で表される基を示し、

R_{10} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、「シアノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、ジールキルアミノ基、複素環基、又は炭素原子数1～5のアルキル基で置換された複素環基」から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数2～5のアルケニル基を示し、

R_{14} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、「ヒドロキシル基、又はジールキルアミノ基」から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1

～5のアルキル基を示し、

R_{15} は、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、又はヒドロキシル基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、を示すか、又は R_{14} と R_{16} は隣接する窒素原子と共に、含窒素複素環基、炭素原子数1～5のアルキル基で置換された含窒素複素環基、ジールキルアミノ基で置換された含窒素複素環基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニルアミノ基で置換された含窒素複素環基、又はアミノ基で置換された含窒素複素環基を示し、

置換基D'群は、「ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、炭素原子数1～5のアルキル基、下記置換基F'群から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数2～5のアルケニル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルカルボニル基、ジールキルアミノ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数6～14のアリール基、2-、3-、又は4-ピリジル基、1-、2-、又は3-ピロリジニル基、1-、2-、3-、又は4-ピペリジル基、1-、又は2-ピペラジニル基、又は2-、3-、又は4-モルホリニル基」を示し、

置換基F'群は、「ヒドロキシル基、ホルミル基、モノールキルアミノ基、ジールキルアミノ基、モノーシクロアルキルアミノ基、アルキルシクロアルキルアミノ基、シアノ基、炭素原子数6～14のアリール基、1-、2-、又は3-ピロリジニル基、1-、2-、3-、又は4-ピペリジル基、1-、又は2-ピペラジニル基、2-、3-、又は4-モルホリニル基、1H-テトラゾール-5-イル基、炭素原子数1～5のアルキル基で置換された複素環基、及び炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基で置換された複素環基」を示す請求の範囲6記載の1、3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

8. R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素原子数1～5のアルキル基、ハロゲン原子で置換さ

れた炭素原子数 1～5 のアルコキシ基、又はカルバモイル基であり、

P が、単結合であり、

Q が、下記置換基 D'' 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された炭素原子数 6～14 のアリール基、又は上記式 (2) で表される基の内、 R_D 及び R_E が一緒に炭素原子数 1～3 のアルキレンジオキシ基を形成する基であり、

R_{10} が、水素原子、炭素原子数 1～5 のアルキル基、炭素原子数 1～5 のアルキルカルボニル基、又は「シアノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、ジールキルアミノ基、複素環基、又は炭素原子数 1～5 のアルキル基で置換された複素環基」から選ばれる 1～5 個の基で置換された炭素原子数 1～5 のアルキル基、又は炭素原子数 2～5 のアルケニル基であり、

R_{15} が、水素原子、又は炭素原子数 1～5 のアルキル基であるか、又は R_{15} は R_{14} と隣接する窒素原子と一緒になり、含窒素複素環基であり、

置換基 D'' 群は、「ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、炭素原子数 1～5 のアルキル基、下記置換基 F'' 群から選ばれる 1～5 個の基で置換された炭素原子数 1～5 のアルキル基、炭素原子数 2～5 のアルケニル基、炭素原子数 1～5 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素原子数 1～5 のアルコキシ基、炭素原子数 1～5 のアルキルカルボニル基、ジールキルアミノ基、炭素原子数 1～5 のアルキルチオ基、炭素原子数 6～14 のアリール基、4-ビリジル基、1-ピペリジル基、又は 4-モルホリニル基」を示し、

置換基 F'' 群は、「ヒドロキシル基、モノールキルアミノ基、ジールキルアミノ基、モノシクロアルキルアミノ基、アルキルシクロアルキルアミノ基、シアノ基、炭素原子数 6～14 のアリール基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基、1H-テトラゾール-5-イル基、炭素原子数 1～5 のアルキル基で置換された複素環基、及び炭素原子数 1～5 のアルコキシカルボニル基で置換された複素環基」を示す請求の範囲 7 記載の 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

9. R_5 が、式(4)である請求の範囲5記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

10. R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は炭素原子数1~5のアルキル基であり、

Pが、単結合であり、

Qは、炭素原子数6~14のアリール基、「炭素原子数1~5のアルキル基、又は炭素原子数1~5のアルコキシ基」からなる群から選ばれる1~5個の基で置換された炭素原子数6~14のアリール基を示し、

R_9 が、ヒドロキシル基、炭素原子数1~5のアルコキシ基、ジールキルアミノ基、又は4-(4-ピリジニル)-ピペラジン-1-イル基である請求の範囲9記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

11. R_5 が、式(5)である請求の範囲5記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

12. R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子を示し、

Pが、単結合であり、

Qが、炭素原子数1~5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6~14のアリール基であり、

R_{19} 及び R_{20} が、それぞれ水素原子であり、

R_9 が、ジールキルアミノ基であり、

R_A が、フッ素原子で置換された炭素原子数1~5のアルコキシ基であり、

R_B が、炭素原子数1~5のアルコキシ基であり、

R_C が、水素原子である請求の範囲11記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

13. R_5 が、式(6)である請求の範囲5記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

14. R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子を示し、

Pは、単結合を示し、

Qは、炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基を示し、

R_9 が、ジ-アルキルアミノ基であり、

R_A が、フッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_B が、炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_C が、水素原子である請求の範囲13記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

15. R_5 が、式(7)である請求の範囲5記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

16. R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子を示し、

Pが、単結合であり、

Qが、炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基であり、

Zが、単結合であり、

B環が、6員の含窒素複素環基であり、

B環におけるDが、窒素原子であり、

R_{21} が、複素環基であり、

R_A が、フッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_B が、炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_C が、水素原子である請求の範囲15記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン誘導体、又はその医薬上許容される塩。

17. R_5 が、式(8)である請求の範囲5記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

18. R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子を示し、

P が、単結合であり、

Q が、炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基であり、

R_{22} が、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、「オキシ基、ヒドロキシル基、炭素原子数6～14のアリール基、又は複素環基」から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基であり、

R_{23} が、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、「ヒドロキシル基、アミノ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、ジールキルアミノカルボニル基、炭素原子数6～14のアリール基、ヒドロキシル基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、炭素原子数7～19のアラルキルオキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基、複素環基、又は炭素原子数1～5のアルコシカルボニル基で置換された複素環基」から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、又は炭素原子数6～14のアリール基であり、

R_{24} が、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基であり、又は R_{23} と R_{24} は隣接する炭素原子と共に、炭素原子数3～8のシクロアルキル基を示し、

R_9 が、ヒドロキシル基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、又は式 $-NR_{14}R_{15}$ （ここで、 R_{14} が、炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、 R_{15} が、炭素原子数1～5のアルキル基である。）で表される基であり、

R_A が、フッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_B が、炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_C が、水素原子である請求の範囲17記載の1, 3-ジヒドロ-2H-イン

ドールー 2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

19. R_5 が、式(9)である請求の範囲5記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドルー 2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

20. R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子を示し、

Pが、単結合であり、

Qが、炭素原子数1～5のアルコキシ基で置換された炭素原子数6～14のアリール基であり、

R_{33} が、炭素原子数1～5のアルキル基であり、

R_9 が、炭素原子数1～5のアルコキシ基、又はジ-アルキルアミノ基であり、

R_A が、フッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_5 が、炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_6 が、水素原子である請求の範囲19記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドルー 2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

21. R_5 が、式(10)である請求の範囲5記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドルー 2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

22. R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子であり、

Pが、単結合であり、

Qが、「炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数1～5のアルコキシ基」から選ばれる1～5個の基で置換された炭素原子数6～14のアリール基であり、

R_{33} が、水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のアルコキシカルボニル基、又は複素環基であり、

R_9 が、ジ-アルキルアミノ基であり、

R_A が、フッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_5 が、炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R_c が、水素原子である請求の範囲21記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

23. A環が R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 の1~4個の基で置換されても良いベンゼン環であり、

Qが、芳香族複素環基、下記置換基E群から選ばれる1~5個の基で置換された芳香族複素環基を示すか、又は式(2)(ここで、 R_D 及び R_E は、2位と3位、又は3位と4位の置換位置にあり、 R_D 及び R_E は一緒になって、式-(CH_2)_m-O-で表される基、式-(CH_2)_m-NR°-で表される基、式-(CH_2)_m-S-で表される基、式-O-(CH_2)_m-NR°-で表される基、式-O-(CH_2)_m-S-で表される基、式-NR°-(CH_2)_m-S-で表される基、又は式-S-(CH_2)_m-S-で表される基を示し、m、R°は、上記と同じである。)で表される基であり、

R_A が、炭素原子数1~5のアルコキシ基、1~2個のフッ素原子で置換された炭素原子数1~5のアルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、又は3~5個のフッ素原子で置換された炭素原子数2~5のアルコキシ基である場合、 R_B は炭素原子数1~5のアルコキシ基であり、

R_A が炭素原子数1~5のアルコキシ基、又はトリフルオロメトキシ基である場合、 R_C は炭素原子数1~5のアルコキシ基であり、

R_A が1~2個のフッ素原子で置換された炭素原子数1~5のアルコキシ基、又は3~5個のフッ素原子で置換された炭素原子数2~5のアルコキシ基の場合、 R_C は水素原子である

請求の範囲1記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

24. R_5 が、式(3)である請求の範囲23記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドル-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

25. R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が、独立して、水素原子、又はハロゲン原子であり、

Pが、単結合であり、

Qが、「炭素原子数1～5のアルキル基、又は炭素原子数1～5のアルコキシ基」から選ばれる1～5個の基で置換された芳香族複素環基であり、

R₆が、ヒドロキシル基であり、

R₇及びR₈が、それぞれ水素原子であり、

R₉が、ジアルキルアミノ基である請求の範囲24記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

26. R₁₀が、フッ素原子で置換された炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R₁₁が、炭素原子数1～5のアルコキシ基であり、

R₁₂が、水素原子である、請求の範囲5～8のいずれか1項に記載の1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物、又はその医薬上許容される塩。

27. 下記化合物群から選ばれるいずれか1種又は2種以上の混合物、又はそれらの医薬上許容される塩。

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

メチル(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-L-プロリネート (左旋性異性体)、

1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-

ージヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド、

3- [(2S) -2- (アゼチジン-1-イルカルボニル) -4-フルオロピロリジン-1-イル] -5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋性異性体)、

(4S) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4, 4-ジフルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

メチル (4S) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-フルオロ-L-プロリネート (ジアステレオ異性体混合物)、

(3S) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[4-

メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-3-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

1-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-3,4-ジヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (ジアステレオ異性体混合物)、

(4R)-4-フルオロ-1-[3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-5-(トリフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(4,5-ジクロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-クロロ-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-フルオロ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-4-フルオロ-1-(3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) - 1 - {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(2S) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - {[2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(2S) - 1 - (5-クロロ-1 - {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(2S) - 1 - (5-クロロ-1 - {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-3-ピリジン-2-イル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(3S) - 2 - (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(2S) - 5'-クロロ-3' - (2-メトキシフェニル) - 1' - {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - N, N-

ジメチル-2'-オキソ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1'H-1, 3'-ビインドール-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(3S)-4-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド (左旋性異性体)、

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋性異性体)、

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-3-{2-オキソ-2-[4-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル]エチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン、

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-3-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン、

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-3-[2-オキソ-2-(4-ピリダジン-3-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン、

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-3-[2-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル)エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン、

5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(ト

リフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3 - [2-オキソ-2- (4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル) エトキシ] - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン、

N- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-カルボキサミド、

5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル 4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-カルボキシレート、

5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3- {[2-オキソ-2- (4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル) エチル] アミノ} - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン、

5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3- {[3-オキソ-3- (4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル) プロピル] アミノ} - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン、

(2S) - 2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N, 4-トリメチルベンタンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2- [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、

((2S, 3S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N, 3-トリメチルペンタンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N-ジメチル-3-フェニルプロパンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N-ジメチル-4- (メチルチオ) プタンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N1, N1-ジメチルペンタンジアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N, N', N' -テトラメチルペンタンジアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) (メチル) アミノ] -N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ] -N, N-

ジメチル-3-(1, 3-チアゾール-4-イル) プロパンアミド (左旋性異性体)、

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N, N-ジメチルブタンアミド (左旋性異性体)、

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、

[(5S)-5-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-6-(ジメチルアミノ)-6-オキソヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル (左旋性異性体)、

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)オキシ]プロパン酸メチル (左旋性異性体)、

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)オキシ]-N, N-

ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N, N, 3-トリメチルブタンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N, N-ジメチル-3-(4-ピリジニル)プロパンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N, N-ジメチル-3-(2-ピリジニル)プロパンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N, N-ジメチル-3-(3-ピリジニル)プロパンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 2 - [(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アミノ]-N, N-ジメチル-2-フェニルアセトアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (3-(1, 3-ペンゾジオキソール-4-イル)-5-クロロ-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホ

ニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(2S) - 1- (5-クロロ-3- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチルピペリジシン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (3- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) - 5-ヨード-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (3- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) - 5-プロモ-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (3- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) - 5-フルオロ-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (3- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 5-ニトロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (3- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル) - 6-ク

ロロ-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(2S) -1- (3- (4-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチルピペリジイン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (5-クロロ-2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -4-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (4, 5-ジクロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- [5-クロロ-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -3- (2-メチルフェニル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (2, 4-ジメトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (2-エトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2, 5-ジメトキシフェニル) - 1 -
 { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2
 - オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキ
 シ-*N*, *N*-ジメチル-*L*-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
 - 1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}
 - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒド
 ロキシ-*N*, *N*-ジメチル-*L*-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - [5-クロロ-1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメ
 トキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-3- (2-ビニルフェニル)
 - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-*N*,
N-ジメチル-*L*-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - [5-ブromo-1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメ
 トキシ) フェニル] スルホニル} - 3- (2-メチルフェニル) - 2-オキシ
 - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-*N*,
N-ジメチル-*L*-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 4-ヒドロキシ-1 - [5-ヨード-1 - { [4-メトキシ-2-
 (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3- (2-メチルフェ
 ニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - *N*,
N-ジメチル-*L*-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (3- (1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル) - 1 - { [4
 -メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 5-メ
 チル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-
 ヒドロキシ-*N*, *N*-ジメチル-*L*-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (3- (1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル) - 5-シ
 アノ-1 - { [4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホ
 ニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4

ーヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N, 4-トリメチルピペラジン-2-カルボキサミド、

1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチル-4-ピリジン-4-イルピペラジン-2-カルボキサミド、

(2S) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) ピペリジン-2-カルボン酸 (左旋性異性体)、

(2S) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(2S) -1- (5-クロロ-3- (2, 5-ジメトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-ブロモ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)

-1- {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}
 -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-
 -イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性
 異性体)、

(4R) -1- [5-プロモ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル)スルホ
 ニル] -3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -2-オキソ-2, 3-
 ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) -4-ヒドロキ
 シ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-プロモ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
 -1- {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}
 -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒド
 ロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-ヨード-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
 -1- {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}
 -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒド
 ロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-シアノ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
 -1- {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}
 -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒド
 ロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

3- {(2S, 4R) -2- [(ジメチルアミノ)カルボニル] -4-ヒドロキシピ
 ロリジン-1-イル} -3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1- {[4-
 -メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} -2-オキシ
 インドリン-5-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(4R) -4-ヒドロキシ-1- (3- (2-メトキシ-5-メチルフェニ
 ル) -1- {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホ
 ニル} -5-ニトロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3

—イル) —N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) —1— (5-アミノ-3— (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
—1— { [4-メトキシ-2— (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} —2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) —4-
ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4S) —1— (5-クロロ-3— (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
—1— { [4-メトキシ-2— (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} —2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) —4-
フルオロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

メチル (4R) —1— (5-クロロ-3— (2-メトキシ-5-メチルフェ
ニル) —1— { [4-メトキシ-2— (トリフルオロメトキシ) フェニル]
スルホニル} —2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
—4-ヒドロキシ-L-プロリネート (左旋性異性体)、

(4R) —1— (5-クロロ-3— (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
—1— {[4-メトキシ-2— (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}
—2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) —4-フル
オロ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(3R, 5S) —1— (5-クロロ-3— (2-メトキシ-5-メチルフェ
ニル) —1— {[4-メトキシ-2— (トリフルオロメトキシ) フェニル] スル
ホニル} —2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) —
5— [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピロリジン-3-イル アセタート (左
旋性異性体)、

(3R, 5S) —1— (5-クロロ-3— (2-メトキシ-5-メチルフェ
ニル) —1— {[4-メトキシ-2— (トリフルオロメトキシ) フェニル] スル
ホニル} —2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) —
5— [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピロリジン-3-イル プロピオナート
(左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}
-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4- (3-
-ヒドロキシプロポキシ) -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性
異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}
-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4- [3-
- (ジメチルアミノ) プロポキシ] -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド
(左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}
-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4- (2-
-ヒドロキシエトキシ) -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異
性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}
-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4- [2-
- (ジメチルアミノ) エトキシ] -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左
旋性異性体)、

(4R) -4- (3-アミノ-3-オキソプロポキシ) -1- (5-クロロ
-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (ト
リフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒド
ロ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチル-L-プロリンアミド
(左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル) -1-
- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-

オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-(シアノメトキシ)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-4-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

({(3R, 5S)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピロリジン-3-イル)オキシ)酢酸 (左旋性異性体)、

(4R)-4-(アリルオキシ)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-{3-[エチル

(メチル)アミノ]プロポキシ)-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-
-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-
オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル
-4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-L-プロリンアミド (左旋性
異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-
-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-
オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル
-4-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ]-L-プロリンア
ミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)
-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)
-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-
ジメチル-4-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-L-プロリンアミ
ド (左旋性異性体)、

1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-[4-
メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)-2-オ
キソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル
-4-オキソ-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

5-クロロ-3-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[(4-メチルピペラ
ジン-1-イル)カルボニル]ピロリジン-1-イル)-3-(2-メトキシ-5-
メチルフェニル)-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェ
ニル]スルホニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋性異
性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1

—{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2-
オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-
N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

3-[(2S, 4R)-2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-1-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-オキソ-1-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)-1-{[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]スルホニル}-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-[5-クロロ-1-{[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]スルホニル}-3-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-1-{[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]

スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
- 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- {5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルピリジン-
3-イル) - 2-オキソ-1- [(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) スルホ
ニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシ
-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- {5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
- 2-オキソ-1- [(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) スルホニル] - 2,
3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシ-N, N-ジ
メチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
- 1- {[4- (メチルチオ) - 2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スル
ホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -
4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- [5-クロロ-1- {[3, 4-ジメトキシ-2- (トリフル
オロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3- (2-メトキシピリジン-3-
イル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4
-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- [5-クロロ-1- {[3, 4-ジメトキシ-2- (トリフル
オロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 3- (2-メトキシ-5-メチルフ
ェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -
4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- {5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)
- 1- [(2-メトキシ-4-ニトロフェニル) スルホニル] - 2-オキソ-2,
3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} - 4-ヒドロキシ-N, N-ジ
メチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- {5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチルフェニル)

－1－[(4－メトキシ－2－ニトロフェニル)スルホニル]－2－オキソ－2，
3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル}－4－ヒドロキシ－N，N－ジ
メチル－L－プロリンアミド（左旋性異性体）、

(4R)－1－[5－クロロ－1－{[4－(ヒドロキシアミノ)－2－メト
キシフェニル]スルホニル}－3－(2－メトキシ－5－メチルフェニル)－
2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル]－4－ヒドロ
キシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド（左旋性異性体）、

(4R)－1－[1－[4－アミノ－2－メトキシフェニル]スルホニル]
－5－クロロ－3－(2－メトキシ－5－メチルフェニル)－2－オキソ－2，
3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル]－4－ヒドロキシ－N，N－ジ
メチル－L－プロリンアミド（左旋性異性体）、

(4R)－1－{5－クロロ－3－(2－メトキシ－5－メチルフェニル)
－1－[(2－メトキシ－4－メチルフェニル)スルホニル]－2－オキソ－2，
3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル}－4－ヒドロキシ－N，N－ジ
メチル－L－プロリンアミド（左旋性異性体）、

(4R)－1－(5－クロロ－3－[5－(ジメチルアミノ)－2－メトキ
シフェニル]－1－{[4－メトキシ－2－(トリフルオロメトキシ)フェニ
ル]スルホニル}－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－
イル)－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド（左旋性異
性体、又は右旋性異性体）、

(4R)－1－(5－クロロ－3－(2－メトキシ－5－ホルホリン－4－
イルフェニル)－1－{[4－メトキシ－2－(トリフルオロメトキシ)フェニ
ル]スルホニル}－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－
イル)－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド（左旋性異
性体）、

(4R)－1－(5－クロロ－3－(2－メトキシ－5－ピリジン－4－イ
ルフェニル)－1－{[4－メトキシ－2－(トリフルオロメトキシ)フェニル]

スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)
 -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-ピペリジン-1-イルフェニル) - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)

(4R) - 1- (5-クロロ-3- [4- (ジメチルアミノ) - 2-メトキシフェニル] - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- {5- [(ジメチルアミノ) メチル] - 2-メトキシフェニル} - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、又は右旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- (5-ホルミル-2-メトキシフェニル) - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- [2-メトキシ-5- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル] - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- [2-メトキシ-5- (ピペリジン-1-イルメチル) フェニル] - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ)

シ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、又は右旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- [2-メトキシ-5- (ピロリジン-1-イルメチル) フェニル] - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、又は右旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- {2-メトキシ-5- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル} - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

tert-ブチル 4- [3- (5-クロロ-3- {(2S, 4R) - 2- [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 4-ヒドロキシピロリジン-1-イル} - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-メトキシベンジル] ピペラジン-1-カルボキシラート、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- [2-メトキシ-5- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル] - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体、又は右旋性異性体)、

(4R) - 1- (5-クロロ-3- [5- (ヒドロキシメチル) - 2-メトキシフェニル] - 1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異

性体、又は右旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- {5- [(ジエチルアミノ) メチル] -2-メトキシフェニル} -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (5- {[エチル (メチル) アミノ] メチル} -2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- {2-メトキシ-5- [(メチルアミノ) メチル] フェニル} -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- {5- [(シクロプロピルアミノ) メチル] -2-メトキシフェニル} -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (5- {[シクロプロピル (メチル) アミノ] メチル} -2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- [5- (1-ヒドロキシエチル) -2-

メトキシフェニル] - 1 - {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド、

(4R) - 1 - (3 - (5-アセチル-2-メトキシフェニル) - 5-クロロ-1 - {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3 - [5 - (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) - 2-メトキシフェニル] - 1 - {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - [5-クロロ-1 - {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル] スルホニル} - 3 - (2-メトキシ-5-ビニルフェニル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3 - (5-エチル-2-メトキシフェニル) - 1 - {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3 - (2-メトキシ-5-プロピルフェニル) - 1 - {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3 - [5 - (2-ヒドロキエチル) - 2-メトキシフェニル] - 1 - {[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)

－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド（左旋性異性体）、

（4R）－1－（5－クロロ－3－[5－（2－ヒドロキシエチル）－2－メトキシフェニル]－1－{[4－メトキシ－2－（トリフルオロメトキシ）フェニル]スルホニル}－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル）－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド（左旋性異性体）、

（4R）－1－（5－クロロ－3－{5－[2－（ジメチルアミノ）エチル]－2－メトキシフェニル}－1－{[4－メトキシ－2－（トリフルオロメトキシ）フェニル]スルホニル}－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル）－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド（左旋性異性体）、

（4R）－1－（5－クロロ－3－{5－[2－（ジメチルアミノ）エチル]－2－メトキシフェニル}－1－{[4－メトキシ－2－（トリフルオロメトキシ）フェニル]スルホニル}－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル）－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド（左旋性異性体）、

（4R）－1－（5－クロロ－3－[2－メトキシ－5－（2－モルホリン－4－イルエチル）フェニル]－1－{[4－メトキシ－2－（トリフルオロメトキシ）フェニル]スルホニル}－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル）－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド（左旋性異性体）、

（4R）－1－（5－クロロ－3－{2－メトキシ－5－[2－（4－メチルピペラジン－1－イル）エチル]フェニル}－1－{[4－メトキシ－2－（トリフルオロメトキシ）フェニル]スルホニル}－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル）－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド（左旋性異性体）、

（4R）－1－（5－クロロ－3－{5－[2－（ジエチルアミノ）エチル]－2－メトキシフェニル}－1－{[4－メトキシ－2－（トリフルオロメトキシ）フ

エニル]スルホニル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(2-ピペリジン-1-イルエチル)フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(2-ピロリジン-1-イルエチル)フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-(5-{2-[エチル(メチル)アミノ]エチル}-2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

tert-ブチル 4-{2-[3-(5-クロロ-3-((2S,4R)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-メトキシフェニル]エチル}ピペラジン-1-カルボキシラート、

(4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(2-ピペラジン-1-イルエチル)フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性

異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (5-イソプロピル-2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (3- (5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル) -5-クロロ-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (3- (5-sec-ブチル-2-メトキシフェニル) -5-クロロ-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- {5-クロロ-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -3- [2- (メチルチオ) フェニル] -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル} -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- [5-クロロ-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -3- (1-ナフチル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- [5- (シアノメチル) -2-メトキシフェニル] -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (5-シアノ-2-メトキシフェニル) -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}

－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル）－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド、

(4R)－1－(5－クロロ－3－(2，6－ジメトキシフェニル)－1－{[4－メトキシ－2－(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル)－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)－1－(5－クロロ－3－(2，3－ジメトキシフェニル)－1－{[4－メトキシ－2－(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル)－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)－1－(5－クロロ－3－(2－フルオロフェニル)－1－{[4－メトキシ－2－(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル)－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)－1－(5－クロロ－3－(2，5－ジメチルフェニル)－1－{[4－メトキシ－2－(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル)－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)－1－(5－クロロ－3－[2－メトキシ－5－(1H－テトラゾール－5－イルメチル)フェニル]－1－{[4－メトキシ－2－(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル)－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R)－1－(5－クロロ－3－(2－メトキシ－3－メチルフェニル)－1－{[4－メトキシ－2－(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}－2－オキソ－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－3－イル)－4－ヒドロキシ－N，N－ジメチル－L－プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (4-メトキシビフェニル-3-イル)
-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}
-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒド
ロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (5-フルオロ-2-メトキシフェニル)
-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}
-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒド
ロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (5-クロロ-2-メトキシフェニル)
-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}
-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒド
ロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- {5- [ヒドロキシ (フェニル) メチル]
-2-メトキシフェニル} -1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキ
シ) フェニル] スルホニル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
ドール-3-イル) -4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド、

(4R) -1- (3- (5-ベンジル-2-メトキシフェニル) -5-クロ
ロ-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニ
ル} -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-
ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-4-メチルフェニル)
-1- {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}
-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-ヒド
ロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) -1- (5-クロロ-3- (2-メトキシ-5-メチル) -1- {[4
-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -2-オ
キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) -4-メトキシ-N,

N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) (ピリジン-2-イルメチル) アミノ]-N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ]-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド (左旋性異性体)、

2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ]-N, N, 2-トリメチルプロパンアミド、

(2S)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ]-2-シクロヘキシル-N, N-ジメチルアセトアミド (左旋性異性体)、

(2R)-2-[(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ]-N, N-ジメチルプロパンアミド (右旋性異性体)、

(2S)-2-[ベンジル (5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アミノ]-N, N-ジメチルプロパンアミド (左旋性異性体)、

N2-(5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2,

3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-L-リシンアミド、

(4R)-1-(5-クロロ-3-[5-(2-シアノエチル)-2-メトキシフェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-{2-メトキシ-5-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]フェニル}-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-{5-[5-ヒドロキシペンタ-2-エン-1-イル]-2-メトキシフェニル}-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド、

(4R)-1-(5-クロロ-3-[5-(5-ヒドロキシペンチル)-2-メトキシフェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド(左旋性異性体)、

(4R)-1-(5-クロロ-3-[2-メトキシ-5-(5-ピペリジン-1-イルペンチル)フェニル]-1-[[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)-4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- {5- [5- (ジメチルアミノ) ペンチル] - 2-メトキシフェニル} - 1 - {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド、

(2S) - 1 - (3- (3-メトキシフェニル) - 1 - {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - N, N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (3- (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) - 5-クロロ-1 - {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- (4-メトキシフェニル) - 1 - {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (5-クロロ-3- (3-メトキシフェニル) - 1 - {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、

(4R) - 1 - (3- (1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル) - 4-クロロ-1 - {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) - 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-L-プロリンアミド (左旋性異性体)、及び

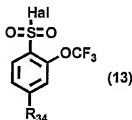
(4R) - 1 - [3- (1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル) - 1 - {[4-メトキシ-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2-オ

キゾー５－（トリフルオロメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イル］－４－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｌ－プロリンアミド（左旋性異性体）。

２８．請求の範囲１～２７のいずれか１項に記載の１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン化合物若しくは芳香族複素環が縮合したピロリジン－２－オン化合物、又はそれらの医薬上許容される塩を有効成分とするアルギニン－パソプレッシンＶ１ｂ受容体拮抗剤。

２９．請求の範囲１～２７のいずれか１項に記載の１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン化合物若しくは芳香族複素環が縮合したピロリジン－２－オン化合物、又はそれらの医薬上許容される塩を有効成分とする、うつ病、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患又は脱毛症の治療又は予防剤。

３０．式（１３）



（式中、 R_{34} は炭素原子数１～５のアルコキシ基を示し、 Hal はハロゲン原子を示す。）で表されるベンゼンスルホニルハライド、又はその医薬上許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/301913

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D209/40 (2006.01), A61K31/404 (2006.01), A61K31/41 (2006.01), A61K31/4178 (2006.01), A61K31/427 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), A61K31/4545 (2006.01), A61K31/4725 (2006.01), A61K31/496 (2006.01), A61K31/497 (2006.01), A61K31/497 (2006.01),
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/404, A61K31/41, A61K31/4178, A61K31/427, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/4725, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61P1/14, A61P9/10, A61P9/12, A61P17/14, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CACLD (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 6-507182 A (Elf Sanofi), 11 August, 1994 (11.08.94), & WO 93/15051 A1 & FR 2686878 A1 & CA 2107348 A & AU 662960 A1 & EP 581939 A1 & BR 9303993 A & HU 68642 A2 & ZA 9300649 A & NO 9303482 A & FI 9800341 A	1,5-30 2-4
Y A	JP 2003-523351 A (SANOFI-SANTE LABO.), 05 August, 2003 (05.08.03), & WO 01/55130 A2 & FR 2804114 A1 & CA 2396814 A & AU 2001035594 A & BR 2001007807 A & EP 1255751 A2 & EE 200200409 A & ZA 2002005224 A & NO 2002003510 A & US 2003/114683 A1 & HK 1050900 A1 & US 2004/209938 A1	1,5-30 2-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 April, 2006 (06.04.06)

Date of mailing of the international search report

18 April, 2006 (18.04.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/301913

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2004-502654 A (SANOFI-SANTE LABO.), 29 January, 2004 (29.01.04), & WO 01/98295 A1 & FR 2810320 A1 & EP 1296976 A1 & US 2003/162767 A1 & US 2005/176770 A1	1,5-30 2-4
Y A	JP 2003-525287 A (SANOFI-SANTE LABO.), 26 August, 2003 (26.08.03), & WO 01/64668 A2 & FR 2805536 A1 & EP 1259505 A2 & US 2003/109545 A1	1,5-30 2-4
Y A	JP 2003-523354 A (SANOFI-SANTE LABO.), 05 August, 2003 (05.08.03), & WO 01/55134 A2 & FR 2804115 A1 & AU 2001035596 A & EP 1254134 A2 & US 2003/139413 A1	1,5-30 2-4
Y A	JP 2004-536131 A (SANOFI-SANTE LABO.), 02 December, 2004 (02.12.04), & WO 03/8407 A2 & FR 2827604 A1 & CA 2450437 A & EP 1419150 A2 & BR 2002011284 A & CN 1533387 A & NZ 530144 A & ZA 2003009717 A & NO 2004000219 A & US 2004/180878 A1 & HK 1061679 A1	1,5-30 2-4
Y A	JP 8-507092 A (Sanofi), 30 July, 1996 (30.07.96), & FR 2714378 A1 & WO 95/18105 A1 & EP 687251 A1 & US 5594023 A & US 5773612 A	1,5-30 2-4
P,X	WO 2006/005609 A1 (ABBOTT GMBH & CO.KG), 19 January, 2006 (19.01.06), Beispiel 50 & DE 102004033834 A1	1,5,15,16, 26-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/301913

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/301913

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Although the fundamental structure common to the compound represented by the formula (1) as set forth in claim 1 and the compound represented by the formula (13) as set forth in claim 30 is the benzenesulfonyl structure, compounds having the benzenesulfonyl structures had been publicly known before the application of the present case as described in, for example, JP 2000-500756 A and so on. Therefore, it does not appear that these compounds have a novel fundamental structure in common.

Accordingly,

I. the special technical feature of the inventions as claimed in claims 1 to 29 resides in the compound of the formula (1); while

II. the special technical feature of the invention as claimed in claim 30 resides in the compound of the formula (13).

Such being the case, it does not appear that there is a technical relationship between the invention group I and the invention group II involving one or more of the same or corresponding special technical features and, therefore, these invention groups are not considered as being so linked as to form a single general inventive concept.

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61K31/501(2006.01), A61K31/506(2006.01), A61K31/5377(2006.01), A61P1/14(2006.01), A61P9/10(2006.01), A61P9/12(2006.01), A61P17/14(2006.01), A61P25/08(2006.01), A61P25/14(2006.01), A61P25/16(2006.01), A61P25/22(2006.01), A61P25/24(2006.01), A61P25/36(2006.01), A61P29/00(2006.01), A61P37/02(2006.01), A61P43/00(2006.01), C07C309/87(2006.01), C07D209/44(2006.01), C07D401/04(2006.01), C07D401/12(2006.01), C07D401/14(2006.01), C07D403/04(2006.01), C07D403/12(2006.01), C07D403/14(2006.01), C07D405/14(2006.01), C07D413/04(2006.01), C07D417/12(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P25/22, A61P25/24, A61P25/36, A61P29/00, A61P37/02, A61P43/00, C07C309/87, C07D209/40, C07D209/44, C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/12, C07D403/14, C07D405/14, C07D413/04, C07D417/12

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D209/40 (2006, 01), A61K31/404 (2006, 01), A61K31/41 (2006, 01), A61K31/4178 (2006, 01),
A61K31/427 (2006, 01), A61K31/454 (2006, 01), A61K31/4545 (2006, 01), A61K31/4725 (2006, 01),
A61K31/496 (2006, 01), A61K31/497 (2006, 01), A61K31/501 (2006, 01), A61K31/506 (2006, 01), A61K31/5377, A61P 1/14, A61P 9/10,
A61P 9/12, A61P 17/14, A61P 25/08, A61P 25/14, A61P 25/16, A61P 25/22, A61P 25/24, 続き有

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K 31/404, A61K 31/41, A61K 31/4178, A61K 31/427, A61K 31/454, A61K 31/4545, A61K 31/4725,
A61K 31/496, A61K 31/497, A61K 31/501, A61K 31/506, A61K 31/5377, A61P 1/14, A61P 9/10,
A61P 9/12, A61P 17/14, A61P 25/08, A61P 25/14, A61P 25/16, A61P 25/22, A61P 25/24, 続き有

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-2006年
日本国実用新案登録公報 1996-2006年
日本国登録実用新案公報 1994-2006年

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CADL (STN), Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	JP 6-507182 A (エフ・サノ) 1994.08.11 & WO 93/15051 A1 & FR 2686878 A1 & CA 2107348 A & AU 662960 A1 & EP 581939 A1 & BR 9303993 A & HU 68642 A2 & ZA 9300649 A & NO 9303482 A & FI 9800341 A	1, 5-30 2-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.04.2006

国際調査報告の発送日

18.04.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区豊町三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

9282

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ *	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	JP 2003-523351 A (サノフィ・シントラボ [®]) 2003.08.05 & WO 01/55130 A2 & FR 2804114 A1 & CA 2396814 A & AU 2001035594 A & BR 2001007807 A & EP 1255751 A2 & EE 200200409 A & ZA 2002005224 A & NO 2002003510 A & US 2003/114683 A1 & HK 1050900 A1 & US 2004/209938 A1	1, 5-30 2-4
Y A	JP 2004-502654 A (サノフィ・シントラボ [®]) 2004.01.29 & WO 01/98295 A1 & FR 2810320 A1 & EP 1296976 A1 & US 2003/162767 A1 & US 2005/176770 A1	1, 5-30 2-4
Y A	JP 2003-525287 A (サノフィ・シントラボ [®]) 2003.08.26 & WO 01/64668 A2 & FR 2805536 A1 & EP 1259505 A2 & US 2003/109545 A1	1, 5-30 2-4
Y A	JP 2003-523354 A (サノフィ・シントラボ [®]) 2003.08.05 & WO 01/55134 A2 & FR 2804115 A1 & AU 2001035596 A & EP 1254134 A2 & US 2003/139413 A1	1, 5-30 2-4
Y A	JP 2004-536131 A (サノフィ・シントラボ [®]) 2004.12.02 & WO 03/8407 A2 & FR 2827604 A1 & CA 2450437 A & EP 1419150 A2 & BR 2002011284 A & CN 1533387 A & NZ 530144 A & ZA 2003009717 A & NO 2004000219 A & US 2004/180878 A1 & HK 1061679 A1	1, 5-30 2-4
Y A	JP 8-507092 A (サノフィ) 1996.07.30 & FR 2714378 A1 & WO 95/18105 A1 & EP 687251 A1 & US 5594023 A & US 5773612 A	1, 5-30 2-4
PX	WO 2006/005609 A1 (ABBOTT GMBH & CO. KG) 2006.01.19 Beispiel 50 を参照。 & DE 102004033834 A1	1, 5, 15, 16, 26-30

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲_____は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲_____は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲_____は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
特別ページを参照。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期限内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期限内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期限内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☒ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

< 第 I I I 欄の続き >

請求の範囲 1 に記載の式 (1) で表される化合物と、請求の範囲 30 に記載の式 (13) で表される化合物に共通する基本骨格はベンゼンスルホニル構造であるが、ベンゼンスルホニル構造を有する化合物は、例えば、JP 2000-500756 A 等に記載されているように、本願出願前において公知であるため、両者は新規な共通の基本骨格を有しているとは認められない。

してみると、

I. 請求の範囲 1-29 に記載された発明の特別な技術的特徴は、式 (1) の化合物にあり、

II. 請求の範囲 30 に記載された発明の特別な技術的特徴は、式 (13) の化合物にある。

以上から、発明 I 及び II は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

< A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) の続き >

Int.Cl. *A61K31/5377* (2006.01), *A61P1/14* (2006.01), *A61P9/10* (2006.01), *A61P9/12* (2006.01), *A61P17/14* (2006.01), *A61P25/08* (2006.01), *A61P25/14* (2006.01), *A61P25/16* (2006.01), *A61P25/22* (2006.01), *A61P25/24* (2006.01), *A61P25/36* (2006.01), *A61P29/00* (2006.01), *A61P37/02* (2006.01), *A61P43/00* (2006.01), *C07C309/87* (2006.01), *C07D209/44* (2006.01), *C07D401/04* (2006.01), *C07D401/12* (2006.01), *C07D401/14* (2006.01), *C07D403/04* (2006.01), *C07D403/12* (2006.01), *C07D403/14* (2006.01), *C07D405/14* (2006.01), *C07D413/04* (2006.01), *C07D417/12* (2006.01)

< B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) の続き >

Int.Cl. *A61P 25/36*, *A61P 29/00*, *A61P 37/02*, *A61P 43/00*, *C07C 309/87*, *C07D 209/40*, *C07D 209/44*, *C07D 401/04*, *C07D 401/12*, *C07D 401/14*, *C07D 403/04*, *C07D 403/12*, *C07D 403/14*, *C07D 405/14*, *C07D 413/04*, *C07D 417/12*